

**EFFORTS VERS LA SYNTHÈSE DE LA BRUCÉANTINE**

par

**Anthony Labelle**

Mémoire présenté au Département de chimie en vue  
de l'obtention du grade de maître ès sciences (M.Sc.)

FACULTÉ DES SCIENCES  
UNIVERSITÉ DE SHERBROOKE

Sherbrooke, Québec, Canada, Juin 2018

Le 28 juin 2018

*le jury a accepté le mémoire de Monsieur Anthony Labelle  
dans sa version finale.*

Membres du jury

Professeur Claude Spino  
Directeur de recherche  
Département de chimie

Professeur Jean Lessard  
Évaluateur interne  
Département de chimie

Professeur Claude Y. Legault  
Évaluateur interne  
Département de chimie

## SOMMAIRE

Ce présent document traite de l'utilisation d'une nouvelle méthodologie pour la construction du principal squelette carboné de molécules de la famille des quassinoïdes. La cyclisation radicalaire en cascade sera utilisée afin d'effectuer rapidement cette construction de la structure principale.

Le premier chapitre fera état des différents plans de synthèse utilisés pour synthétiser un modèle permettant de valider si la première de trois cyclisations fonctionne. La réaction de cyclisation radicalaire sur ce modèle y sera également présentée.

Le deuxième chapitre portera sur la synthèse d'un autre modèle qui, lui, sera conçu pour confirmer ou infirmer la possibilité de la deuxième et de la troisième cyclisation. Les différents essais seront décrits et accompagnés des justifications sur les choix des réactifs et des conditions de réaction.

## REMERCIEMENTS

J'aimerais commencer en remerciant Claude d'avoir été le superviseur exemplaire que tu as été. Tu es définitivement une source d'inspiration pour le chimiste que je deviendrai. Merci pour tous tes conseils, ta disponibilité ainsi que toutes les passes que tu as pu me faire pour que je puisse scorer dans notre ligue d'hockey!

J'aimerais aussi remercier tous les professeurs du département de chimie qui ont fait de moi le chimiste que je suis, ainsi que de m'avoir permis de suivre une formation académique modèle. Un remerciement particulier au P<sup>r</sup> Claude Y. Legault et au P<sup>r</sup> Jean Lessard pour avoir accepté de lire et d'évaluer mon mémoire.

Je tiens à remercier mes collègues du labo Sam, Forain, Kevin, Pascal, JP, Vince (mon fils dans la lignée du labo), Phil et Machhindra. Votre aide et le fun que j'ai eus avec vous a rendu mon expérience à Sherbrooke beaucoup plus agréable. Merci particulier à Sam pour avoir accentué l'intérêt pour la chimie organique que j'avais en étant un superviseur hors-pair et un père (lignée du labo) qui a su bien me guider. Sans oublier les membres des autres labos, Shawn, Pat, JP, Robin, ainsi que tous les autres avec lesquels j'ai eu des discussions éclairées et sensées la plupart du temps.

Par la suite, j'aimerais prendre le temps de remercier ma copine Elssa qui a su me supporter tout au long de mon cheminement et qui a su comprendre les sacrifices que demande le métier de chimiste. Je me considère très chanceux de t'avoir dans ma vie.

Un autre immense merci à mes parents qui ont su m'apporter tout le soutien que j'avais besoin pour vivre une très belle expérience scolaire à Sherbrooke.

Je remercie aussi tous les membres du personnel du département de chimie : René Gagnon, Michel Trottier, Jean-Marc Chapuzet, Philip Richter, Philippe Venne, Daniel Fortin, Solange Thériault, Maurice Luc et Francois Rivard.

Je remercie toutes les agences subventionnaires pour leur support financier au cours de mes années à Sherbrooke : CRSNG, FRQNT et la compagnie H. Gene Kruger

## TABLE DES MATIÈRES

SOMMAIRE .....	III
REMERCIEMENTS .....	IV
TABLE DES MATIÈRES .....	V
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	VII
LISTE DES TABLEAUX.....	VIII
LISTE DES FIGURES.....	IX
LISTE DES SCHÉMAS.....	X
INTRODUCTION.....	1
I.1 Courte revue de la littérature sur la synthèse de quassinoides .....	2
I.2 Méthodologie précédente de notre laboratoire .....	7
I.3 Introduction à la méthodologie.....	9
I.3.1 Introduction à la chimie radicalaire pertinente pour notre projet.....	10
I.3.2 Théorie des états polaire de Walling appliquée aux additions sur oléfines .....	13
I.3.3 Justification de l'étape clé.....	14
CHAPITRE 1 : SYNTHÈSE DU PREMIER MODÈLE ET TESTS DE CYCLISATION .....	18
1.1. Étude de la première cyclisation radicalaire sur un modèle simple.....	18
1.2. Synthèse du modèle <b>1.02</b> .....	18
1.2.1. Premier plan de synthèse.....	18
1.2.2 Deuxième plan de synthèse .....	19
1.2.3 Troisième plan de synthèse .....	20
1.2.4 Quatrième plan de synthèse.....	21
1.2.4.1 <i>Modification du plan de synthèse</i> .....	22
1.3 Tests de cyclisation radicalaire sur le premier modèle .....	23
1.4 Conclusion partielle .....	24
CHAPITRE 2 : SYNTHÈSE DU DEUXIÈME MODÈLE .....	25
2.1. Première stratégie .....	25
2.1.1. Synthèse du partenaire <b>2.03</b> .....	26
2.1.2. Couplage entre le premier modèle <b>2.02</b> et le partenaire électrophile <b>2.08</b> .....	26
2.2. Deuxième stratégie .....	27

2.2.1 Choix du partenaire aldéhyde.....	28
2.2.2 Synthèse du partenaire aldéhyde <b>2.17</b> .....	28
2.2.3 Couplage entre les deux partenaires <b>2.02</b> et <b>2.24</b> .....	30
2.3 Tests de polycyclisation radicalaire en cascade et résultats .....	30
2.3.1 Différentes sources d'hydrogène et leur utilité .....	30
2.3.2 Tests et résultats .....	31
2.3.3 Alternatives et autres essais .....	34
2.4 Conclusion partielle .....	37
CONCLUSION GÉNÉRALE ET PERSPECTIVES .....	38
RÉFÉRENCES ET NOTES .....	40
ANNEXE 1 : PARTIE EXPÉRIMENTALE .....	43
ANNEXE 2 : SPECTRES DE RÉSONANCE MAGNÉTIQUE NUCLÉAIRE DES PROTONS.....	62

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

Ac	Acétyle
AIBN	Azobisisobutyronitrile
A.L.	Acide de Lewis
Bu	Butyle
Cp	Cyclopentadiényle
DCM	Dichlorométhane
DMF	Diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
Et	Éthyle
IBX	Acide 2-iodobenzoïque
LiHMDS	Bis(triméthylsilyl)amidure de lithium
LDA	Diisopropylamidure de lithium
LPO	Peroxyde de lauroyle
Me	Méthyle
OMS	Organisme mondial de la santé
Ph	Phényle
PMB	<i>p</i> -Méthoxybenzoyle
RMN	Résonance magnétique nucléaire
t.a.	Température ambiante
TBAF	Fluorure de tétrabutylammonium
TBDPS	<i>t</i> -Butyldiphénylsilane
TBS	<i>t</i> -Butyldiméthylsilane
THF	Tétrahydrofurane
TMS	Triméthylsilane
TTMSS	Tris(triméthylsilyl)silane

## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau 1.01.</b> Optimisation de la réaction de Barbier.....	23
<b>Tableau 2.01.</b> Conditions de réaction et résultats de tests de polycyclisation radicalaire en cascade. ...	33



## LISTE DES FIGURES

Figure I.01 Brucéantine et NBT-272.....	2
Figure I.02. Quassine et Javanicine B .....	9
Figure I.03. Exemples d'initiateurs radicalaires.....	11
Figure I.04. D'autres exemples de source d'hydrogène.....	12
Figure I.05. Indication sur le carbone à stéréochimie contrôlée .....	16
Figure I.06. Comparaison entre deux conformations possibles .....	17

## LISTE DES SCHÉMAS

Schéma I.01 .....	3
Schéma I.02 .....	4
Schéma I.03 .....	5
Schéma I.04 .....	6
Schéma I.05 .....	7
Schéma I.06 .....	8
Schéma I.07 .....	10
Schéma I.08 .....	11
Schéma I.09 .....	11
Schéma I.10 .....	12
Schéma I.11 .....	13
Schéma I.12 .....	13
Schéma I.13 .....	15
Schéma I.14 .....	15
Schéma I.15 .....	16
Schéma I.16 .....	17
Schéma 1.01 .....	18
Schéma 1.02. ....	19
Schéma 1.03 .....	19
Schéma 1.04. ....	20
Schéma 1.05. ....	21
Schéma 1.06. ....	22
Schéma 1.07 .....	22
Schéma 1.08 .....	24
Schéma 2.01 .....	25
Schéma 2.02 .....	25
Schéma 2.03 .....	26
Schéma 2.04 .....	26
Schéma 2.05 .....	27

Schéma 2.06 .....	27
Schéma 2.07 .....	28
Schéma 2.08 .....	28
Schéma 2.09 .....	28
Schéma 2.10 .....	29
Schéma 2.11 .....	30
Schéma 2.12 .....	34
Schéma 2.13 .....	34
Schéma 2.14 .....	34
Schéma 2.15 .....	35
Schéma 2.16 .....	35
Schéma 2.17 .....	35
Schéma 2.18 .....	36
Schéma 2.19 .....	36
Schéma 2.20 .....	37
Schéma C.01.....	39

## INTRODUCTION

« Ready to beat malaria. » Ainsi va le titre de la journée nationale du paludisme du 25 avril 2018. Journée qui nous rappelle à chaque année la prépondérance toujours présente de cette maladie connue depuis très longtemps. En effet, l'OMS a répertorié plus de 216 millions de cas de paludisme en 2016 et parmi ceux-ci, 445 000 se sont avérés fatal.<sup>1</sup> La maladie fait ravage principalement dans les régions africaines (90%), au sud-est de l'Asie (7%) et dans les régions Est de la méditerranée (2%).<sup>1</sup>

Cette maladie est transmise essentiellement par les piqûres de moustique portant la bactérie protozoaire *Plasmodium falciparum*. Le paludisme peut effectivement être fatal s'il n'y a pas un accès rapide à un traitement. La région africaine représente 91% de tous les décès dus à cette maladie en 2016.<sup>1</sup> Néanmoins, le nombre de morts pour cette région a vu une diminution de 37% si l'on compare aux chiffres de 2010. Certains traitements existent pour traiter le paludisme, mais comme cette maladie affecte majoritairement les parties les plus pauvres du monde, l'accès à ces traitements n'est pas toujours facile malgré les efforts des organismes d'aide humanitaire. De plus, certains moustiques porteurs de la bactérie *Plasmodium falciparum* ont développés une résistance aux insecticides utilisés pour les éliminer, ajoutant un défi supplémentaire aux efforts d'éradication du paludisme. Les souches de bactérie causant le paludisme développent eux aussi des résistances aux médicaments utilisés pour le traitement de la maladie. La chloroquine et la sulfadoxine combinées avec la pyriméthamine ont été des médicaments longtemps utilisés, mais qui ont perdu une partie de leur efficacité à cause de l'apparition de souches résistantes. De nos jours, c'est un traitement à l'artémisinine, produit isolé de *Artemisia annua*, qui est le plus souvent utilisé, mais il est plus dispendieux et sa production est moins importante, ce qui rend le traitement moins accessible pour le moment.<sup>2</sup> Beaucoup se tournent donc vers la médecine traditionnelle et la phytothérapie, c'est-à-dire l'utilisation de plantes pour traiter la maladie. C'est une méthode de traitement qui est beaucoup plus accessible pour un traitement immédiat.<sup>3</sup>

Une étude-sondage menée en Guyane Française montre que la majeure partie du temps, les personnes atteintes du paludisme utilisent majoritairement les plantes pour se soigner puisqu'ils considèrent les médicaments modernes comme étant potentiellement toxiques et ayant de fortes incidences sur les fonctions hépatiques, augmentant ainsi l'effet toxique du paludisme sur le foie.<sup>3</sup> D'un autre côté, ils considèrent les remèdes traditionnels comme étant efficaces, « purificateur du foie et du corps » et « qui nettoie les impuretés corporelles ».

Dans la conclusion de l'article, il est mentionné que les plantes les plus utilisées dans la préparation de liqueurs amères (« bitter principle » en anglais) sont *Coutoubea spicata* et *Quassia amara*. Dans le cas de *Quassia amara*, des études in vivo ont démontré que les extraits de cette plante montrent des activités antipaludiques prometteuses.<sup>4</sup>

*Quassia amara* est une plante de la famille des Simaroubaceae et la particularité de ces plantes est qu'elles contiennent des molécules de la famille des quassinoïdes, et ce serait elles qui seraient actives dans le traitement du paludisme.<sup>5</sup> L'un des quassinoïdes qui retient le plus l'attention est la brucéantine (Figure I.01) puisqu'elle présente non seulement une forte activité anti-paludique, mais aussi une activité anti-leucémique<sup>6</sup>, et présente une inhibition des cellules cancéreuses du myélome multiple.<sup>7</sup> Cependant, lorsque la brucéantine fut testée en phase 1 et 2 d'études cliniques, elle n'a pas montré de régression significative de tumeur dans le traitement du cancer.<sup>8</sup> Toutefois, elle reste tout aussi intéressante puisque la synthèse d'un analogue de la brucéantine a été faite, le NBT-272 (Figure I.01), qui, lui, a montré une forte diminution de la prolifération de cellules cancéreuses.<sup>9</sup> Être capable de synthétiser efficacement et rapidement des molécules comme la brucéantine, permettant la synthèse de nouveaux analogues, constitue un objectif louable. Nous avons donc entrepris la synthèse de la brucéantine.

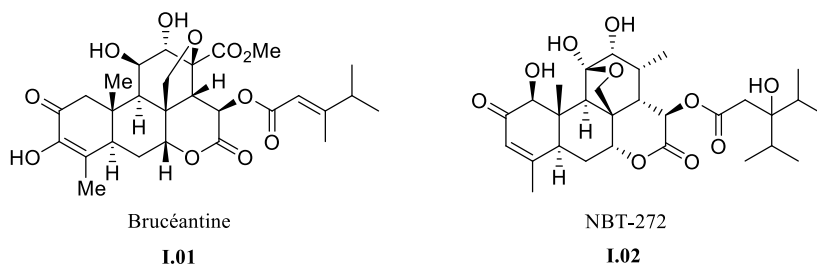


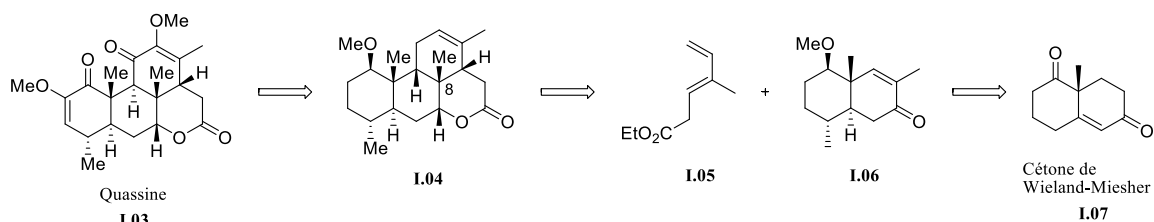
Figure I.01 Brucéantine et NBT-272

## I.1 Courte revue de la littérature sur la synthèse de quassinoïdes

Les quassinoïdes sont des cibles très intéressantes du point de vue de l'activité biologique, mais ce sont aussi des cibles difficiles à atteindre du point de vue synthétique et on peut le voir par le peu de synthèses totales réussies à ce jour et rapportées dans la littérature.<sup>10-12</sup> Certains groupes de recherche ont été capables de se rendre à des intermédiaires avancés dans la synthèse de quassinoïdes, mais la plupart se

sont arrêtés avant la fin de la synthèse, incluant notre propre groupe de recherche.<sup>13</sup> Voyons comment certains d'entre eux s'y sont pris pour réussir leur synthèse et les approches utilisées pour atteindre des intermédiaires avancés.

Premièrement, on ne peut passer à côté des travaux du P<sup>r</sup> Paul Grieco qui fut un des piliers de la recherche faite sur les quassinoïdes. Il a publié, en 1980, la première synthèse d'un quassinoïde avec la synthèse racémique de la molécule parente de la famille, la quassine (schéma I.01).<sup>10</sup> Dans cette synthèse, le P<sup>r</sup> Grieco utilise la méthodologie de Diels-Alder intermoléculaire pour former la structure principale de la quassine.



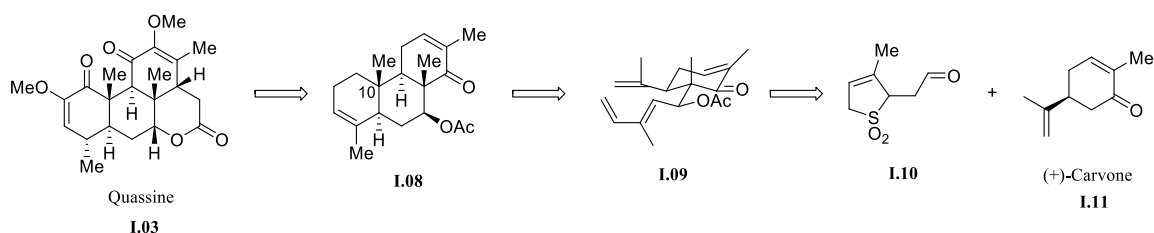
**Schéma I.01**

Fait intéressant, cette réaction est faite dans l'eau, ce qui est très différent des solvants usuels utilisés pour ce genre de réaction qui sont habituellement le benzène ou le toluène. Cette cycloaddition-[4+2] est particulièrement difficile étant intermoléculaire et créant un centre quaternaire en C-8 (numérotation des stéroïdes). L'eau ici a deux effets importants : les ponts hydrogènes possibles entre les réactifs et l'eau et les interactions hydrophobes.<sup>14</sup> Ces deux effets vont avoir pour conséquence d'augmenter la vitesse de réaction et d'augmenter la sélectivité *endo* lors de la réaction de Diels-Alder. Des études ont démontré l'influence des ponts hydrogènes sur les constantes de vitesse en comparant un diène et un diénophile pouvant faire des ponts hydrogènes et une autre paire de diène et diénophile ne pouvant pas, tout en étant très similaires entre eux du point de vue structurel.<sup>15</sup>

Le deuxième effet implique les interactions hydrophobes. Le diène et le diénophile vont se regrouper dans des micelles pour éviter le plus possible le contact avec l'eau. Comme l'état de transition *endo* est beaucoup plus compacte et moins en contact avec l'eau que l'état de transition *exo*, celui-là sera favorisé davantage.<sup>14</sup> Expérimentalement, des études confirment cette hypothèse en analysant les ratios *endo* : *exo* obtenue en faisant la réaction dans un solvant non-protique et dans l'eau.

C'est donc en débutant avec quelques modifications à la cétone de Wieland-Miesher (**I.07**) qu'ils parviennent à obtenir le diénophile **I.06** qui mènera à l'intermédiaire **I.04**. Par la suite, quelques étapes d'oxydation ont été effectuées pour obtenir la quassine.

Grieco n'est pas le seul à avoir adopté la méthodologie de Diels-Alder dans sa quête de la synthèse de quassinoïdes. C'est d'ailleurs la technique la plus utilisée dans les approches décrites dans la littérature. Le P<sup>r</sup> Tony Shing en fait bel usage dans sa synthèse énantiosélective de la quassine (schéma I.02).<sup>11</sup> Cependant, dans le cas des travaux de Shing, la réaction de Diels-Alder se fait de façon intramoléculaire. Ce qui est intéressant dans cette approche, c'est qu'ils sont en mesure d'effectuer une réaction de Diels-Alder en créant un centre quaternaire en C-10.

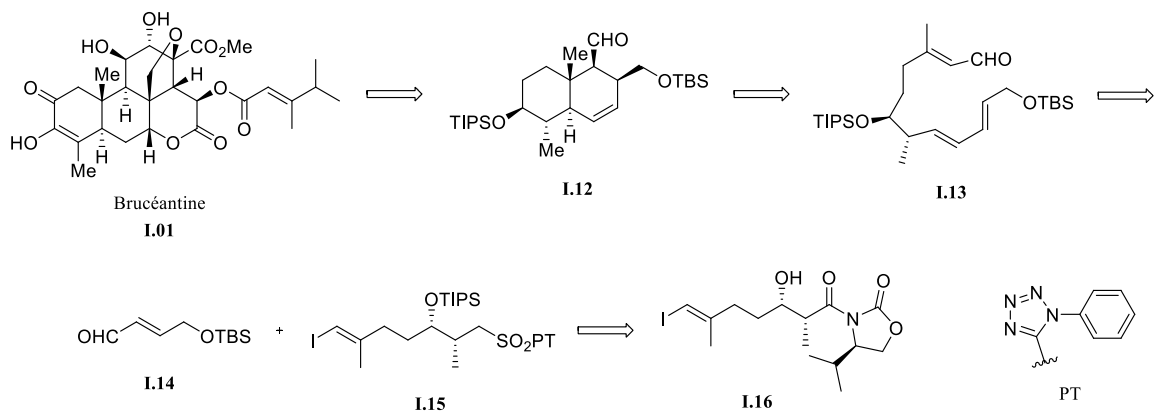


**Schéma I.02**

En couplant la (+)-carvone (**I.11**) avec le partenaire aldéhyde **I.10** précédemment synthétisé, et en dévoilant le diène protégée sous forme de sulfolène, la réaction de Diels-Alder a pu être effectuée pour donner un intermédiaire **I.08**, très avancé dans la synthèse de la quassine. Seulement quelques étapes ont été nécessaires pour la formation du cycle D et l'oxydation des différents carbones pour obtenir le quassinoïde final. Shing a donc développé une synthèse très courte dû à sa grande convergence et à son choix judicieux de produit de départ dans sa synthèse. Il utilise la chiralité déjà installée sur la (+)-carvone pour guider la stéréochimie lors de sa réaction de Diels-Alder, ainsi que la liaison double présente comme diénophile.

Un autre bel exemple de réaction Diels-Alder intramoléculaire dans une approche synthétique aux quassinoïdes est les travaux du P<sup>r</sup> Masahisa Nakada et de son équipe (schéma I.03).<sup>16</sup> La synthèse débute avec l'utilisation de l'auxiliaire d'Evans pour contrôler la stéréochimie des centres portant l'alcool et le méthyle chiral sur la molécule **I.16**. Le couplage de Julia-Kocienski entre les deux fragments et la formylation de l'iodure vinylique, a donné le précurseur de la décaline **I.12**, soit le composé **I.13**. L'étape

clé de Diels-Alder a ensuite été effectuée pour donner un intermédiaire avancé de synthèse **I.12**, qui pourrait être utilisé dans la synthèse de la brucéantine, **I.01**.

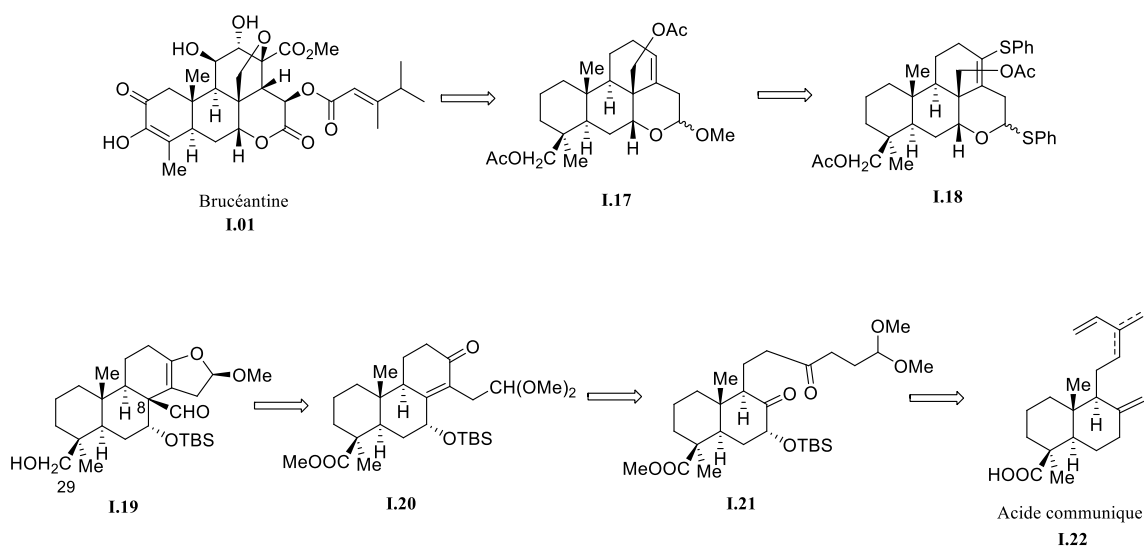


**Schéma I.03**

Nakada a effectué une réaction de Diels-Alder différente des autres en utilisant à son avantage, les centres chiraux installés à l'aide de l'auxiliaire d'Evans pour contrôler la stéréochimie des centres créés lors de l'étape clé. Cependant, contrairement aux autres synthèses, le produit obtenu à la fin est moins complexe, et beaucoup de travail reste à faire pour en arriver au même degré de complexité. Toutefois, l'ajout de groupements fonctionnels sur le précurseur de réaction de Diels-Alder pourrait se faire de façon convergente avant d'effectuer le couplage des deux unités **I.14** et **I.15**.

L'utilisation de produits de départ déjà chiraux est chose commune, mais certains sont des réactifs plus élaborés et ressemblant déjà à la structure de base des quassinoides, comme c'est le cas de l'acide communiqué utilisé par le P<sup>r</sup> Alejandro Fernandez Barrero dans son approche à la brucéantine (schéma I.04).<sup>17</sup>



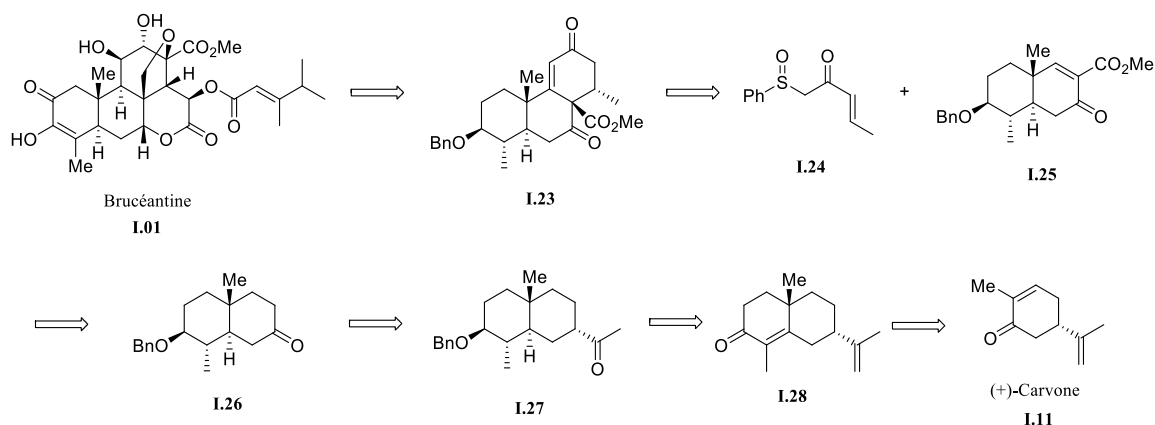


**Schéma I.04**

À partir de l'acide communiqué **I.22**, quelques modifications de base permettent d'obtenir le précurseur de la réaction d'annélation de Robinson **I.21**. La réaction clé est effectuée par la suite pour fournir le composé tricyclique **I.20**, qui a été soumis à des conditions d'hydrocyanation ainsi qu'à des conditions de réduction du nitrile et de l'ester pour donner l'alcool sur la chaîne en C-29 et l'aldéhyde en C-8 sur la molécule **I.19**. Une réduction de l'aldéhyde a ensuite été faite, enchainée à une protection des deux alcools libres par un groupement acétate. Le dihydrofurane a ensuite été ouvert à l'aide d'un thiol et d'un acide de Lewis. Cette manipulation a aussi permis de déprotéger l'alcool silylé et effectuer la cyclisation pour la formation du thioacétal **I.18**. La molécule finale **I.17** a été obtenue par la substitution du thiol par un groupement éther et par la réduction du carbone portant le thiol vinylique. La molécule **I.17** est un intermédiaire avancé dans la synthèse de la brucéantine et on peut le remarquer par la similarité entre le principal squelette carboné du quassinoïde et la molécule synthétisée. Cependant, le choix du produit de départ, bien que déjà très complexe à la base, laisse à désirer puisque celui-ci est très dispendieux, et disponible seulement en petite quantité (ChemFaces : 5mg/463\$). De plus, comparativement aux synthèses de Grieco et Shing, le nombre d'étapes pour cette synthèse est beaucoup plus grand.

Dans le même ordre d'idées, le P<sup>r</sup> Pierre Deslongchamps et son groupe ont utilisé des cyclisations anioniques (Schéma I.05).<sup>18</sup> Débutant à partir de la (+)-carvone (**I.11**), il reprend les étapes de synthèse développées par Grieco pour obtenir la molécule **I.28**.<sup>19</sup> L'énone a ensuite été réduite dans les conditions de Birch et la liaison double sur la chaîne latérale a été soumise à des conditions de dihydroxylation suivie

par un clivage au periodate de sodium pour obtenir la molécule **I.27**. Les conditions de Baeyer-Villiger ont été utilisées pour oxyder la cétone en groupement acétate qui fut saponifier par la suite pour donner l'alcool. Ce dernier fut oxydé pour générer la molécule **I.26**.



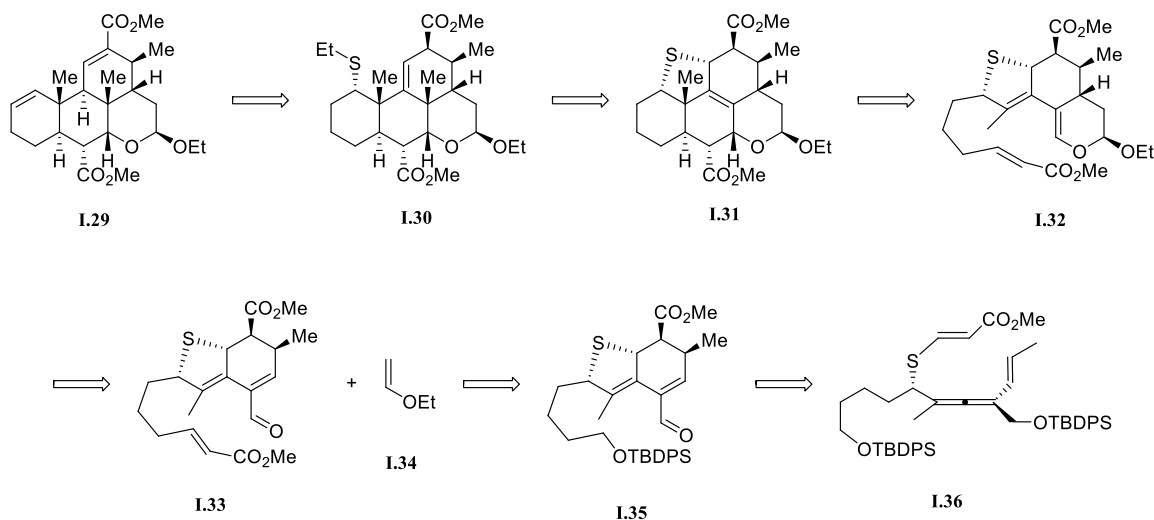
**Schéma I.05**

La cétone bicyclique **I.26** a été convertie en  $\alpha$ -carbométhoxyénone **I.25** via une carbométhoxylation en utilisant une base forte et le carbonate correspondant, suivi d'une oxydation sélective au sélénium. C'est à ce moment que l'étape clé de cyclisation anionique entre les deux partenaires **I.24** et **I.25**, a eu lieu pour obtenir la molécule finale **I.23** qui pourrait être utilisée dans la synthèse de la brucéantine, **I.01**. Similairement à Shing, Deslongchamps utilise la stéréochimie de la (+)-carvone pour guider tous les autres centres chiraux installés sur la molécule. Son choix de produit de départ s'avère donc très avantageux. De plus, son étape clé pourrait être comparée à une réaction de Diels-Alder formel suivie d'une élimination du groupement sulfone présent sur la molécule **I.24**. Il n'y a donc pas de groupements activant qui doivent être enlevés par la suite, ce qui en fait un avantage.

## I.2 Méthodologie précédente de notre laboratoire

Maintenant que nous avons vu comment quelques groupes de recherche s'y sont pris pour approcher la synthèse de quassinoides, voyons maintenant la méthodologie utilisée précédemment dans le laboratoire du P<sup>r</sup> Claude Spino. Cette stratégie est appelée la 'séquence de Diels-Alders à diènes transmissibles', ce qui implique que l'insaturation formée à la suite d'une première réaction de Diels-Alder, est nécessaire à

la formation d'un deuxième diène qui participe à une seconde réaction de Diels-Alder (schéma I.06).<sup>13</sup> Cette méthode est utilisée pour construire rapidement le squelette carboné du quassinolide comme on peut le remarquer sur le schéma I.06.



**Schéma I.06**

La synthèse des premiers partenaires de réaction, soit le composé **I.36**, a été effectuée de manière très élégante par Amélie Dion en débutant avec le 2-propynol comme produit de départ. La première réaction de Diels-Alder se fait de façon intramoléculaire pour former le composé bicyclique **I.35**. Le pont sulfure sert ici de levier directeur pour forcer la proximité des deux partenaires de réaction de Diels-Alder ainsi qu'induire la stéréochimie des centres formés au cours de la réaction. Il s'est avéré être essentiel au bon fonctionnement de la réaction. Par la suite, des modifications portées à la chaîne latérale pour transformer l'alcool protégé en ester  $\alpha,\beta$ -insaturé ont été effectuées. La deuxième réaction de Diels-Alder est ensuite faite de façon intermoléculaire cette fois-ci pour donner la molécule **I.32**. Cette étape est suivie de la troisième réaction de Diels-Alder pour former l'intermédiaire **I.31** qui est une structure très avancée dans la synthèse de la Javanicine B (Figure I.02). Ensuite, une étape qui a demandé beaucoup de travail et d'optimisation a été l'insertion du méthyle à la jonction de cycle en C8 à l'aide d'un cuprate pour former le composé **I.30**. L'élimination du groupement sulfure a été effectué pour obtenir la molécule **I.29**. Seulement quelques étapes d'oxydation auraient été nécessaires par la suite pour effectuer la synthèse totale de la Javanicine B, mais malheureusement par manque de temps et de matériel, la synthèse a dû être laissée inachevée.

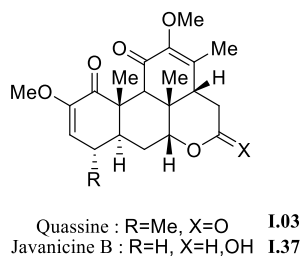


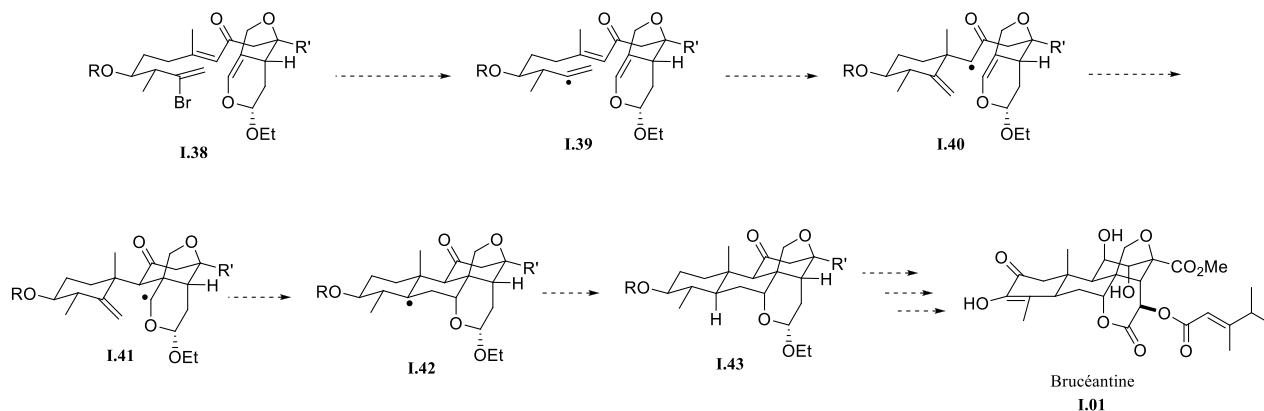
Figure I.02. Quassine et Javanicine B

Si on analyse la stratégie dans son ensemble, elle permet de complexifier la molécule très rapidement et à partir d'un composé simple et acyclique **I.36**. On construit les quatre cycles principaux du quassinoidé en seulement quelques étapes, et en contrôlant la stéréochimie de tous les centres. Cependant, une fois rendu à la molécule **I.29**, des étapes supplémentaires seront nécessaires pour enlever les groupements activant nécessaires au bon fonctionnement des réactions de Diels-Alder. Toutefois, le groupement sulfure présent sur la molécule s'est avéré être une bonne stratégie pour ensuite faciliter l'entrée du méthyle lors de la réaction sur **I.31**.

### I.3 Introduction à la méthodologie

Dans le cadre du présent projet, nous avons imaginé une méthodologie de cyclisation radicalaire en cascade pour synthétiser le principal squelette carboné de quassinoides (schéma I.07). Cette méthode permettrait de construire, en une seule étape, la structure principale de la brucéantine. La molécule cible **I.01** contient 9 centres stéréogéniques contigus et 3 centres quaternaires. Contrairement à la méthodologie des Diels-Alder à diènes-transmissibles précédemment utilisée dans le laboratoire, il n'est pas nécessaire d'ajouter et d'enlever des groupements activants qui sont essentiels au fonctionnement des cycloadditions-[4+2], mais qui ne sont pas inclus dans le squelette carboné de la cible **I.01**, et qui devront être retirés par la suite. Les groupements activants pour la cyclisation radicalaire en cascade font partie intégrante de la molécule cible et seront déjà à la bonne position. Ils n'auront donc pas besoin d'être enlevés. L'explication et la justification de chacune des étapes seront présentées à la suite de l'introduction sur les radicaux, mais un bref coup d'œil sur l'étape clé permettra de mieux comprendre la suite des choses. Une fois le précurseur **I.38** synthétisé, il sera placé dans des conditions de réaction radicalaire pour former le radical vinylique **I.39**. Par la suite, une première cyclisation de type 6-exo se produira pour former le composé **I.40**. À son tour, le radical en position  $\alpha$  de la cétone cyclisera, de façon 6-exo encore, sur l'éther d'énol pour former le radical **I.41**. La dernière cyclisation sera, elle, de type 6-

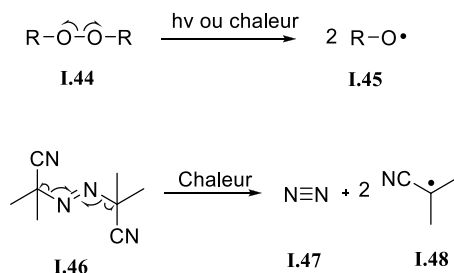
endo et permettra d'obtenir en une seule étape, un intermédiaire très avancé, **I.43**, facilement modulable dans la synthèse de la brucéantine, **I.01**.



**Schéma I.07**

### I.3.1 Introduction à la chimie radicalaire pertinente pour notre projet

Un radical est une espèce chimique possédant un électron non apparié, normalement formé par un bris homolytique entre deux atomes (schéma I.08). Dans le cas présent, la réaction radicalaire est une réaction en chaîne, et typiquement, une réaction radicalaire en chaîne requiert des étapes d'initiation, de propagation et de terminaison. L'étape d'initiation fait normalement appel à un réactif appelé 'initiateur' qui possède un lien faible, brisé à l'aide de chaleur ou de lumière pour former deux radicaux (par exemple, un peroxyde, **I.44**). Le lien doit être faible pour être clivé homolytiquement, comme dans le cas de la décomposition thermique du l'azobisisobutyronitrile, **I.46** (force du lien C-N de 142 KJ/mol) et du diphénylperoxyde (force du lien O-O de 140 KJ/mol).<sup>20</sup> Ces deux molécules sont considérées comme des initiateurs de réaction radicalaire en chaîne puisque ce sont elles qui agissent comme source initiale de radicaux. D'autres exemples d'initiateurs sont montrés dans la figure I.03, et se décomposent sous l'effet de lumière ou de chaleur.



**Schéma I.08**

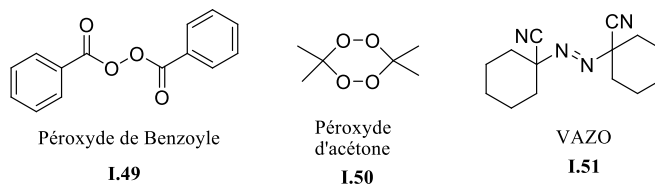
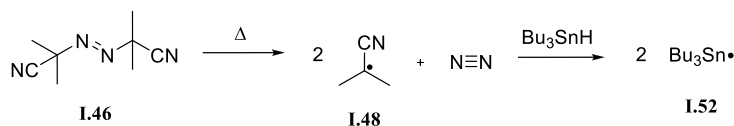


Figure I.03. Exemples d'initiateurs radicalaires

L'étape suivante du mécanisme d'une réaction radicalaire en chaîne, la propagation, implique la réaction du radical formé par l'initiateur avec un lien faible. Les réactions représentées aux schémas I.09 et I.10 sont reliées aux réactions présentées dans la thèse qui font intervenir la réduction d'un radical dans la dernière étape de propagation. L'hydru de tributylétain en tant que donneur d'atome d'hydrogène est un excellent agent propagateur (schéma I.09) parce que la liaison Sn-H est faible (267 KJ/mol).<sup>21,22</sup> Malgré sa haute toxicité et la difficulté de purification qu'il apporte à la suite de la réaction, ce réactif est très utilisé pour introduire un atome d'hydrogène (réduction du radical) dans la dernière étape de réactions radicalaires en chaîne. D'autres sources d'atome d'hydrogène sont aussi disponibles, et la justification de leur utilisation sera abordée au chapitre 2 (Figure I.04).



**Schéma I.09**

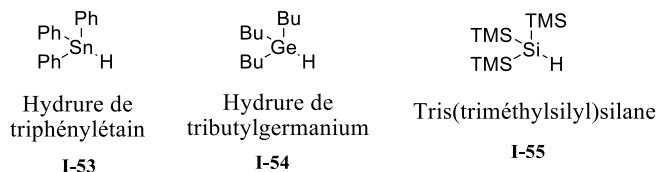


Figure I.04. D'autres exemples de source d'hydrogène

Dans la première étape de propagation, ce radical étain, à son tour, réagit avec la molécule cible (schéma I.10) pour former le radical sur celle-ci. Le lien brisé homolytiquement sur la molécule cible peut être un lien carbone-halogène,<sup>23</sup> carbone-sélénium<sup>24</sup> ou carbone-soufre,<sup>25</sup> entre autres. Dans le cas de l'halogène, la force motrice est la force du lien étain-halogène (Sn-Br : 339KJ/mol) qui est plus fort que le lien carbone-halogène (C-Br : 280 KJ/mol).

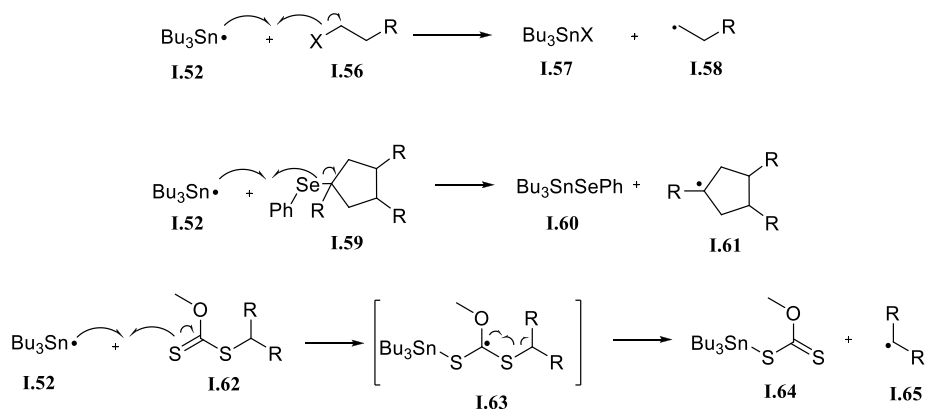
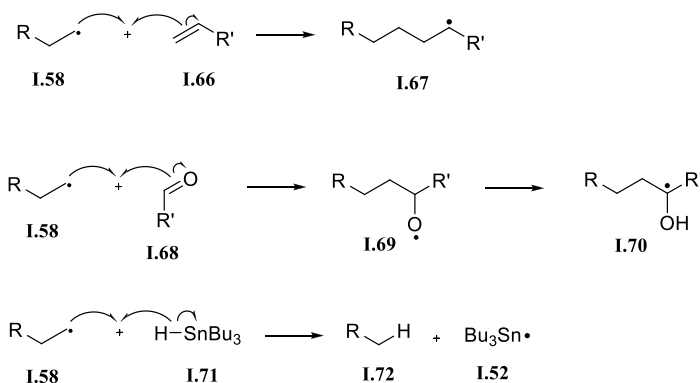


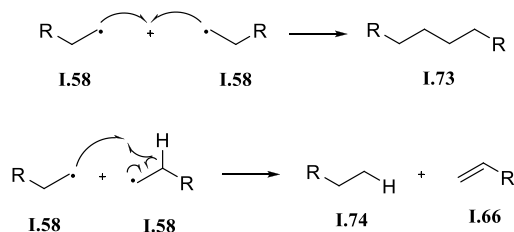
Schéma I.10

Une fois le radical formé sur la molécule cible, celui-ci peut réagir avec plusieurs groupements fonctionnels lors de l'étape de propagation, de façon inter- ou intramoléculaire, comme les insaturations<sup>26</sup>, les aldéhydes<sup>27</sup> ou encore, la source d'hydrogène dans le milieu (schéma I.11). Dans le cas de la méthodologie exposée au schéma I.07, trois additions radicalaires intramoléculaires successives doivent se produire avant l'étape finale impliquant la réaction du radical **I.42** avec l'hydruure et régénération du radical tributylstannyle **I.52** (schéma I.11). Il va donc être important de moduler la quantité d'hydruure présent dans le milieu réactionnel pour éviter que les radicaux soient piégés par celui-ci avant que les trois cyclisations désirées aient le temps de se produire.



**Schéma I.11**

La chaîne d'une réaction radicalaire ne se propage pas indéfiniment parce que des réactions de terminaisons arrêtent la chaîne. Les réactions de terminaisons les plus courantes font intervenir la rencontre entre deux radicaux (schéma I.12) : couplage (produit **I.73**) et dismutation pour former une espèce réduite (**I.74**) et une espèce oxydée (**I.66**).



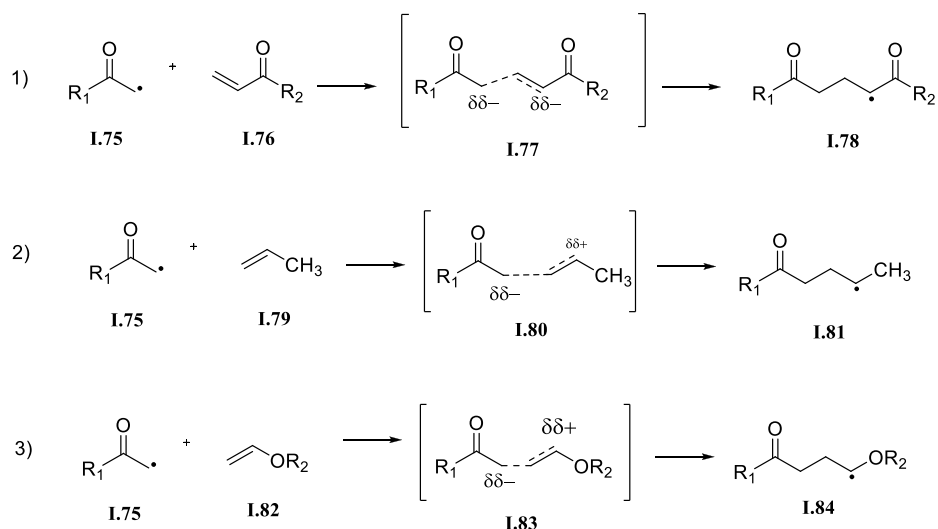
**Schéma I.12**

### I.3.2 Théorie des états polaire de Walling appliquée aux additions sur oléfines

Même si les radicaux sont des entités non chargées, l'état de transition des réactions radicalaires peut avoir un caractère polaire qui le stabilise, donc favorise la réaction.<sup>28</sup> Un radical, avant d'atteindre l'état de transition peut avoir un caractère neutre, nucléophile ( $\delta\delta^-$ ) ou électrophile ( $\delta\delta^+$ ). La polarité de l'état de transition dépend de ce caractère. Par exemple, si nous prenons deux radicaux en position  $\alpha$  d'une cétone (équation 1), ces deux radicaux ont un caractère électrophile car un gain d'un électron ( $\delta\delta^-$ ) est stabilisé dû à la délocalisation possible dans la cétone. Dans un tel scénario, l'état de transition n'est pas polaire, donc pas stabilisé par l'effet polaire. Dans un autre cas, nous avons un radical à caractère électrophile, encore une fois, mais l'autre est neutre (équation 2). L'insaturation étant neutre n'aura pas

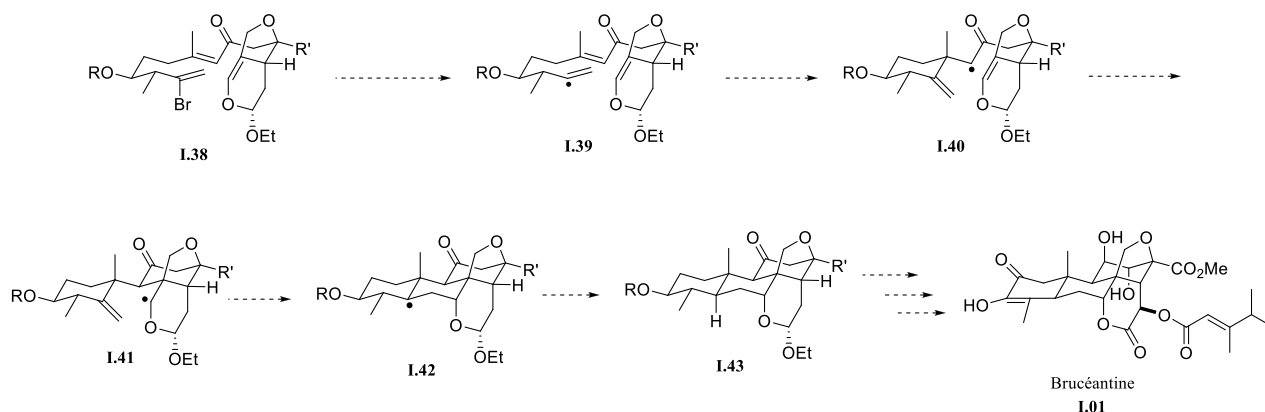


d'inconvénient à porter la charge positive ou négative, mais ne stabilisera pas nécessairement cette charge qui se développe. L'état de transition sera peu polaire. Dans le dernier cas, nous avons un radical à caractère électrophile et un autre à caractère nucléophile (Équation 3). Le radical en  $\alpha$  d'un atome d'oxygène est nucléophile car la perte d'un électron ( $\delta\delta^+$ ) est stabilisée dû à la résonance possible avec l'atome d'oxygène. L'état de transition est alors vraiment polaire, donc stabilisé, et nous verrons lors de la justification des étapes de l'étape clé du projet, que c'est ce cas qui sera impliqué.



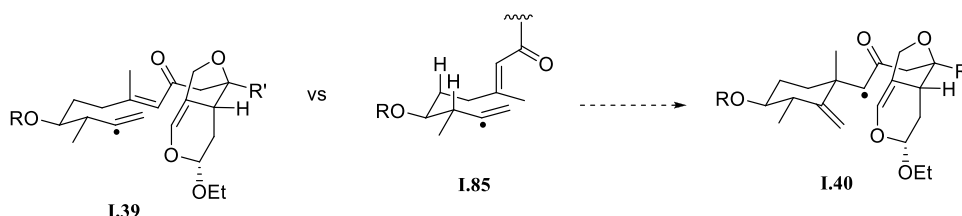
### I.3.3 Justification de l'étape clé

Après avoir lu sur la théorie de la chimie radicalaire et des règles de Baldwin, on peut mieux comprendre et apprécier l'étape clé proposée dans le projet (Schéma I.07 reproduit ici pour faciliter la lecture).



**Schéma I.07**

La première étape de la chaîne radicalaire est l'attaque du radical tributylstannyle (**I.51**) sur la molécule **I.38** pour former le radical **I.39**. L'état de transition est stabilisé par l'effet polaire puisque l'étain est électropositif par rapport à un carbone  $sp^2$ . Par la suite, la première cyclisation a lieu pour donner le radical **I.40**. L'état de transition est quelque peu stabilisé par l'effet polaire car le carbone  $sp^2$  qui porte le radical en alpha du carbonyl est plus électronégatif dans **I.40** que le carbone  $sp^2$  de **I.39**. Nous pensons qu'elle se produira de cette façon puisque tous les plus gros groupes sont en position pseudo-équatoriale. La chaîne peut être en position pseudo-axiale comme sur le schéma I.14, mais cela causerait plus d'interaction stérique défavorable que si le méthyle est en position pseudo-axiale.



**Schéma I.14**

Pour ce qui est de la sélectivité du site d'attaque, plusieurs études ont démontré que selon les règles de Baldwin, la cyclisation 6-exo est favorisée par rapport à la cyclisation 7-endo (Schéma I.15).<sup>29</sup> De plus, la cyclisation 6-exo permet de former un radical qui peut être délocalisé dans la cétone tandis que le radical formé à la suite de la réaction 7-endo ne pourrait profiter de cette stabilisation. C'est donc pour ces raisons que nous croyons que la première cyclisation se fera de cette façon.

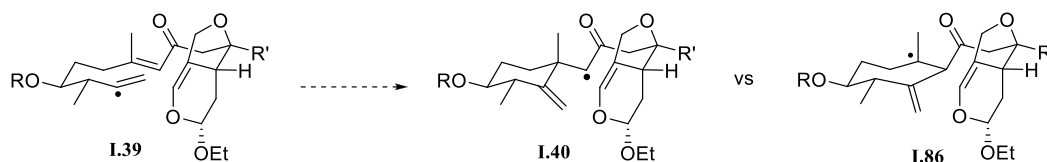


Schéma I.15

La deuxième cyclisation (**I.40** à **I.41**) quant à elle n'aura pas d'autre choix que de se produire de cette façon puisque nous allons contrôler la stéréochimie du centre indiqué sur la figure I.05. Ici, l'effet polaire est important car le radical **I.40** a un caractère électrophile et il attaque une double liaison riche en électrons pour donner le radical à caractère nucléophile **I.41**. Encore une fois selon les règles de Baldwin, la cyclisation 6-exo est favorisée, ce qui est désiré dans ce cas-ci.

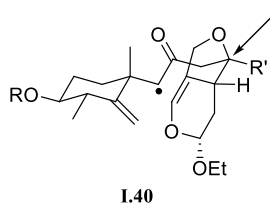


Figure I.05. Indication sur le carbone à stéréochimie contrôlée

Pour la dernière cyclisation, (**I.41** à **I.87** du schéma I.16), l'effet polaire est moins important car le radical à caractère nucléophile dans **I.41** attaque une double liaison tri-substituée qui est aussi nucléophile (le radical dans **I.86** a aussi un caractère nucléophile). De plus, les règles de Baldwin mentionnent que la cyclisation 5-exo est favorisée par rapport à la cyclisation 6-endo, ce qui va à l'inverse de ce qu'on désire obtenir (Schéma I.16). La molécule **I.87** serait obtenue. Cependant, d'autres arguments jouent en la faveur de la cyclisation 6-endo. Premièrement, l'approche 5-exo sera plus encombrée que l'approche pour la cyclisation 6-endo à cause de l'orientation axiale du radical CH<sub>2</sub> dans **I.88** (interaction 1,3-diaxiale avec la liaison C-O). D'autre part, du point de vue de la stabilité des produits obtenus, le radical tertiaire **I.86** est plus stable que le radical primaire **I.87**.

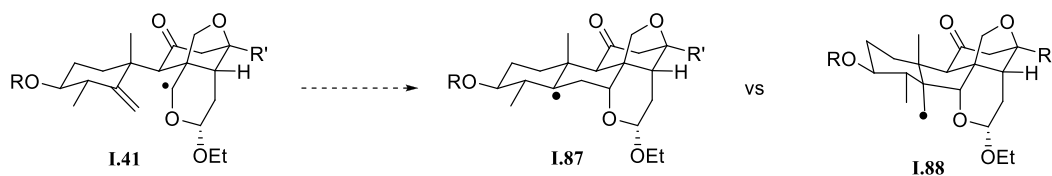


Schéma I.16

Finalement, le radical formé à la suite de la cyclisation peut être dans la conformation désirée comme le démontre la molécule **I.87** (Figure I.06), ou dans la conformation moins stable **I.89a** dans laquelle le premier cycle est sous forme bateau de façon à éviter la très forte interaction syn-pentane entre le méthyle et l'oxygène de l'acétal dans la conformation chaise **I-89b**.

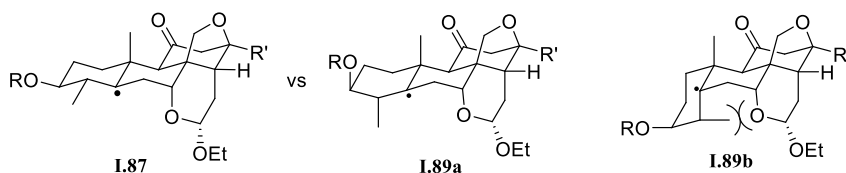


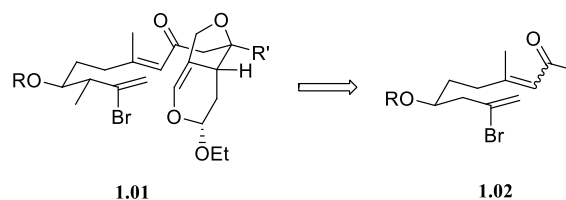
Figure I.06. Comparaison entre deux conformations possibles

Finalement, la dernière étape est l'arrachement de l'atome d'hydrogène de l'hydrure de stannyle (**I.70**) par le radical **I.87** (analogue à la réaction entre **I.58** et **I.70** du schéma I.11). L'état de transition est stabilisé par un effet polaire car l'étain est plus électropositif que le carbone. C'est donc pour toutes ces raisons que nous croyons que c'est de cette manière que notre étape clé de polycyclisation radicalaire en cascade se produira.

## CHAPITRE 1 : SYNTHÈSE DU PREMIER MODÈLE ET TESTS DE CYCLISATION

### 1.1. Étude de la première cyclisation radicalaire sur un modèle simple

Les premiers tests de cyclisation ne s'effectueront pas sur un précurseur avancé de la synthèse comme **1.01** (schéma 1.01), puisque si la cyclisation ne fonctionne pas sur celui-ci, les efforts fournis pour arriver à sa synthèse auront été inutiles. Nous avons donc décidé de tester la cyclisation sur une molécule modèle **1.02**, structuellement plus simple, ce qui nous permettrait de confirmer la faisabilité de cette première cyclisation. De plus, comme nous le décrirons plus loin, l'intermédiaire **1.02** sera utilisé pour fabriquer un modèle plus complexe.

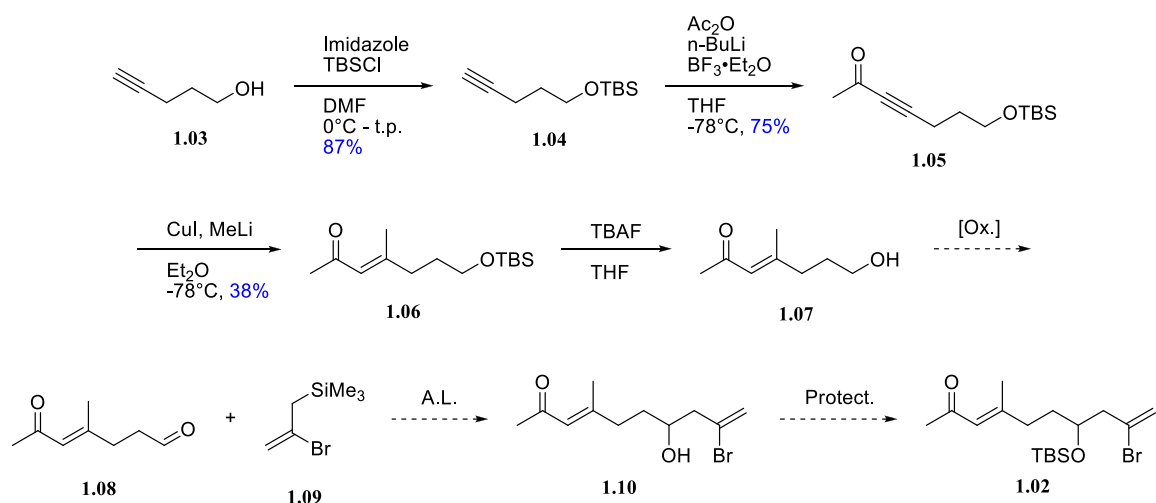


**Schéma 1.01**

### 1.2. Synthèse du modèle 1.02

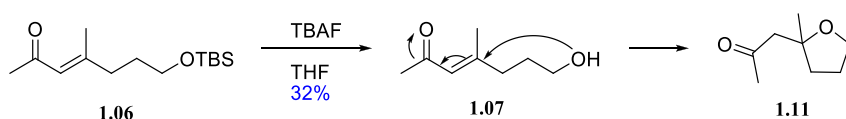
#### 1.2.1. Premier plan de synthèse

La synthèse de ce modèle débute avec le 4-pentyn-1-ol, qui a été protégé à l'aide d'un groupement *t*-butyldiméthylsilyle, pour former la molécule **1.04** (schéma 1.02). La position alcynique a été déprotonée et l'anion résultant a été acylé à l'aide d'anhydride acétique pour donner l'ényne **1.05**. L'ajout du diméthylcuprate sur l'ényne nous a permis d'obtenir l'énone méthylée **1.06**. La synthèse planifiée impliquait ensuite de cliver la fonction TBS afin d'obtenir l'alcool primaire **1.07**, pour ensuite l'oxyder en aldéhyde **1.08**. Par la suite, celui-ci devait être utilisé comme électrophile dans la réaction avec l'allylsilane **1.09** afin de former la molécule **1.10** qui est à une étape de protection près d'être la molécule modèle **1.02**.



**Schéma 1.02.**

Cependant, lorsque la déprotection de l'alcool primaire de la molécule **1.06** a été tentée, le seul produit obtenu a été le produit de cyclisation **1.11** (schéma **1.03**). En effet, une fois l'alcool déprotégé, celui-ci a cyclisé sur l'énone pour former le cycle à 5 de la molécule **1.11**. Bien que cette réaction ne soit pas surprenante, nous pensons que l'effet stérique du centre quaternaire en formation serait suffisant pour empêcher cette réaction secondaire indésirée.



**Schéma 1.03**

### 1.2.2 Deuxième plan de synthèse

À la suite de cette réaction non désirée, nous devons modifier notre plan de synthèse. Pour éviter de passer par de nouvelles réactions, nous avons décidé d'utiliser les mêmes réactions, puisqu'elles nous étaient familières, tout en inversant l'ordre dans lequel nous les utiliserions. Nous devons donc faire en sorte que l'alcool primaire libre ne soit pas formé en présence de l'énone.

Nous avons donc commencé notre deuxième plan de synthèse avec le 4-pentyn-1-ol (schéma 1.04). Cependant, la première étape fut de l'oxyder en aldéhyde à l'aide des conditions de réaction développées par Swern. L'aldéhyde **1.12** en main, nous lui avons ajouté l'allylsilane **1.09** et un acide de Lewis afin d'obtenir la molécule **1.13**. Une protection à l'aide du chlorure de *t*-butyldiméthylsilyle nous a permis d'obtenir l'alcyne **1.14**. De façon similaire au premier plan de synthèse, nous avons acétylé l'alcyne **1.14** à l'aide d'une base et du chlorure d'acétyle pour former l'ényne **1.15**. La dernière étape était d'utiliser le méthylcuprate pour insérer en position 4 un méthyle, ce qui nous donnerait le modèle **1.02**. Cette réaction n'a pas fonctionné. Sans pouvoir le confirmer, nous pensons que c'est la présence du bromure vinylique qui est responsable de l'interférence avec les réactifs dans le milieu.

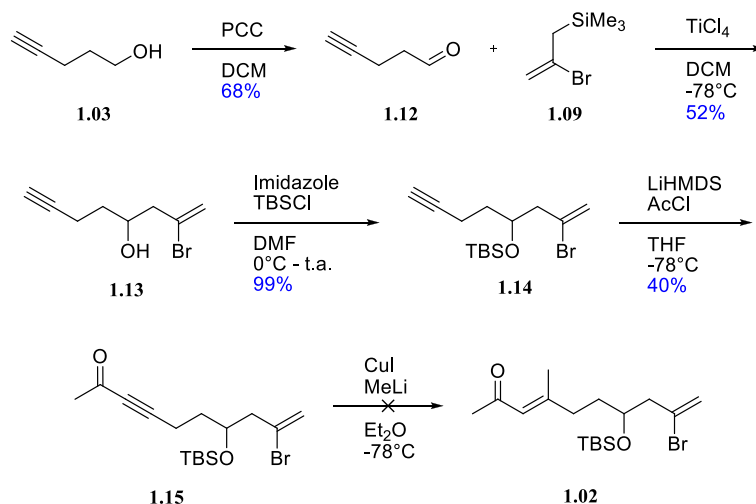


Schéma 1.04.

### 1.2.3 Troisième plan de synthèse

À la suite de ces premiers plans de synthèse, nous avons appris deux choses sur les réactions que nous utilisons : la présence de l'alcool libre et de l'énone provoque une cyclisation non-désirée, et la réaction du cuprate ne fonctionne pas en présence du bromure vinylique. Nous avons donc utilisé les mêmes étapes que dans le premier plan de synthèse pour obtenir l'alcool primaire protégé **1.06** (schéma 1.05). Toutefois, pour éviter la cyclisation, nous avons réduit la cétone de l'énone sélectivement à l'aide des conditions de Luche. Nous pouvions désormais déprotéger l'alcool primaire sur la molécule pour obtenir le diol **1.17**. L'étape suivante aurait été d'oxyder les deux alcools simultanément à l'aide des conditions de Swern afin d'obtenir l'aldéhyde **1.18**. Par la suite, la réaction d'allylation aurait pu être faite pour obtenir l'alcool **1.10**, qui serait à une seule étape de protection de notre modèle pour la première cyclisation. Cependant,

les étapes de formation de l'énone, de réduction de la cétone et de déprotection de l'alcool primaire ayant donné de bas rendements, nous avons manqué de matériel à ce moment dans la séquence.

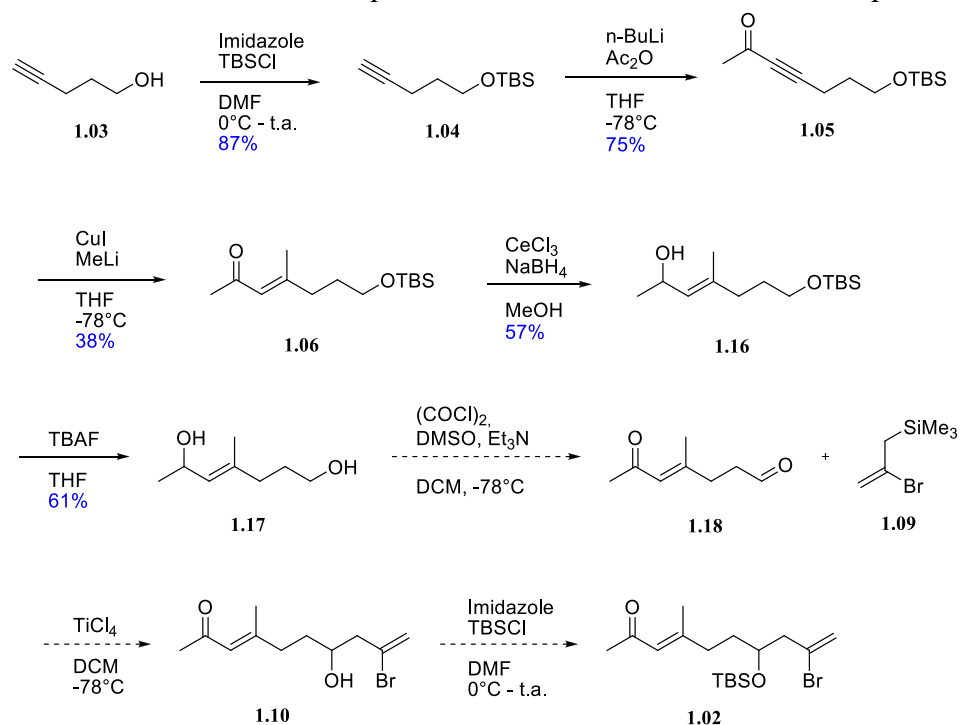


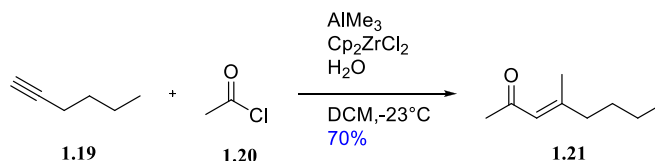
Schéma 1.05.

Comme la séquence du dernier plan de synthèse était longue et que les rendements n'étaient pas excellents, une recherche dans la littérature nous a permis de découvrir la réaction de carboalumination catalysée par le zirconium qui transforme une liaison triple en une énone portant un méthyle sur la liaison double; groupement fonctionnel que nous désirons avoir sur la molécule désirée **1.02** (voir exemple dans la prochaine section). Nous avons donc appliqué cette méthodologie au deuxième plan de synthèse que nous avons développé.

#### 1.2.4 Quatrième plan de synthèse

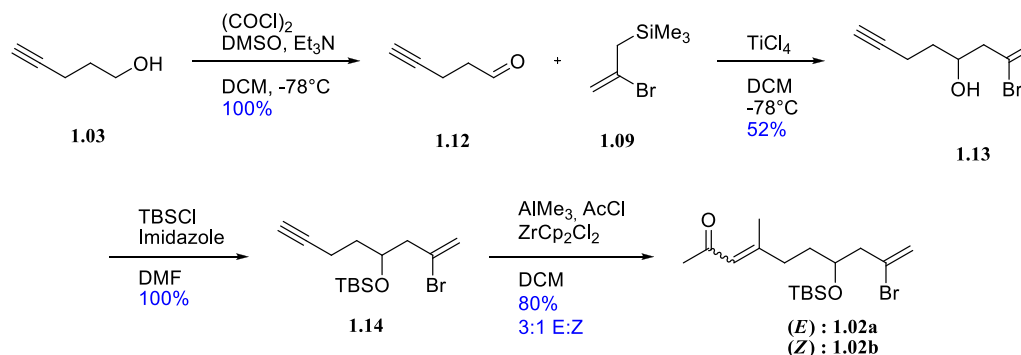
Pour s'assurer que la méthodologie nous donnerait bien le produit attendu, nous avons effectué une réaction test avec le composé **1.19**. Nous avons effectivement obtenu l'énone méthylée **1.21** avec un rendement de 70% (Schéma 1.06).





**Schéma 1.06.**

Nous avons donc repris les étapes de synthèse du deuxième plan de synthèse, c'est-à-dire l'oxydation du 4-pentyn-1-ol en aldéhyde à l'aide des conditions de Swern, l'allylation à l'aide de l'allylsilane **1.09** et la protection de l'alcool afin d'obtenir le composé **1.14** (schéma 1.07). Nous avons ensuite effectué la réaction de carboalumination catalysée au zirconium sur le composé **1.14** pour obtenir notre composé modèle **1.02**. Le composé modèle a été obtenu sous forme de mélange entre le composé possédant la liaison double *trans* et l'autre possédant la liaison double *cis*, dans un ratio de 3 pour 1. Ce résultat peut sembler surprenant puisqu'habituellement les réactions de carboalumination donnent comme résultat des liaisons doubles *trans*.<sup>30</sup> Les deux isomères géométriques sont séparables par chromatographie sur colonne de silice, mais avec le temps, une fois séparé, le composé ayant la liaison *cis* (**1.02b**) s'isomérisé en l'isomère *trans* (**1.02a**). Il atteint le ratio initial *E* : *Z* de 3 pour 1, même lorsque stocké dans le congélateur et à l'abri de la lumière.



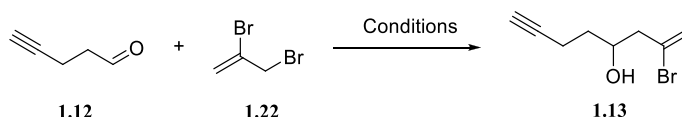
**Schéma 1.07**

#### 1.2.4.1 Modification du plan de synthèse

Dans notre séquence de réactions, l'allylsilane **1.09** est un composé qui est très dispendieux. Nous avons donc trouvé une alternative à cette étape synthétique puisque nous en étions à augmenter l'échelle des

réactions. Nous devons avoir assez de matériel pour effectuer nos tests de cyclisation et utiliser ce silane n'était pas une option économiquement avantageuse. Nous avons donc passé par la réaction de Barbier pour arriver à nos fins. Effectivement, le composé dibromé **1.22** est 15 fois moins cher que le silane utilisé précédemment. Il a été nécessaire d'optimiser les conditions de réaction pour obtenir un bon rendement (tableau 1.01).

**Tableau 1.01.** Optimisation de la réaction de Barbier



Entrée	Métal	Additif	Solvant	Température	Temps	Résultat
1	In (0)	-	THF : H <sub>2</sub> O	-20 °C – t.a.	3h - 16 h	Aucune trace
2	SnCl <sub>2</sub>	NaI	THF	t.a.	48h	Traces
3	Sn (0)	I <sub>2</sub>	H <sub>2</sub> O	t.a.	16h	Aucune trace
4	Sn (0) <sup>a</sup>	HBr	Et <sub>2</sub> O : H <sub>2</sub> O	t.a.	16h	80 %

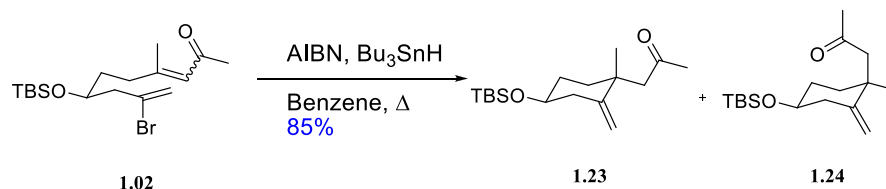
<sup>a</sup> L'étain métallique a été lavé avec du NaOH avant utilisation.

L'utilisation de l'indium métallique n'a pas produit la réaction désirée (entrée 1). Pour ce qui est des conditions de réaction montrées à la deuxième entrée, des exemples tirées de la littérature nous ont indiqué que l'utilisation du chlorure d'étain (II) pouvait aussi mener au produit désiré, mais seulement des traces de celui-ci ont été observées dans notre cas. L'utilisation d'étain métallique en présence d'iode dans l'eau n'a, quant à elle, pas fonctionné. C'est en utilisant l'étain métallique purifié en présence d'acide hydrobromique dans un mélange d'éther et d'eau que nous avons obtenu le meilleur résultat avec un rendement de 80% en produit **1.13**.

### 1.3 Tests de cyclisation radicalaire sur le premier modèle

Une fois la synthèse de la molécule modèle **1.02** développée, nous en étions à développer des conditions de réaction radicalaire pour la cyclisation. Nous avons opté, comme premier essai, pour des conditions

de réaction classiques pour une réaction radicalaire en chaîne. Elles se sont avérées favorables à la cyclisation (schéma **1.08**).



### Schéma 1.08

La première cyclisation sur le modèle a donc procédé avec succès, résultant en un rendement de 85%, avec un ratio de 2 : 1, mais les techniques de caractérisation utilisées n'ont pas permis d'identifier lequel entre **1.23** et **1.24** était majoritaire. On pourrait penser que **1.23** serait en majorité puisque le plus gros groupement est en position équatoriale. Pour l'instant, ce ratio importe peu puisque le but de cette étude était seulement de confirmer que la première cyclisation fonctionne. La sélectivité sera améliorée une fois que la molécule complète sera construite et nous contrôlerons alors tous les centres chiraux présents sur la molécule.

## 1.4 Conclusion partielle

Après plusieurs tentatives de synthèse du substrat modèle, nous avons réussi à obtenir le composé **1.02** à l'aide de la réaction de carboalumination catalysée au zirconium. Une fois le composé obtenu, nous l'avons soumis aux conditions de réactions de cyclisation radicalaire à l'aide d'AIBN et d'hydruure de tributylétain et nous avons réussi à obtenir un mélange de produits cyclisés, **1.23** et **1.24**. L'utilisation du modèle nous a donc permis de confirmer que la cyclisation était bel et bien possible pour ce type de substrat et nous en étions donc rendu à appliquer cette méthodologie à un substrat qui serait précurseur de trois cyclisations comme notre molécule cible, la brucéantine.

## CHAPITRE 2 : SYNTHÈSE DU DEUXIÈME MODÈLE

Maintenant que nous avons montré que la première cyclisation est possible, il fallait s'attaquer aux deux autres cyclisations radicalaires. Pour les mêmes raisons que dans le cas du premier modèle, il était prudent de créer un deuxième modèle qui permettrait de vérifier la faisabilité de la deuxième ainsi que de la troisième cyclisation mais structurellement plus simple que l'ultime précurseur pour la synthèse totale de la brucéantine.

### 2.1. Première stratégie

Puisque nous avons le premier modèle en main, nous avons décidé de l'utiliser afin de construire notre deuxième modèle (schéma 2.01). Cela permet d'éviter de recommencer une nouvelle synthèse. En utilisant l'énolate de la cétone **2.02** comme nucléophile, nous pourrions créer le lien indiqué en rouge dans la structure **2.01** du schéma 2.01.

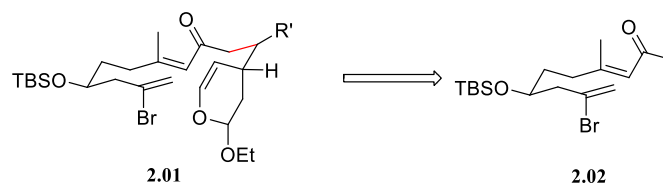


Schéma 2.01

Nous avons pensé utiliser un partenaire halogéné comme électrophile pour former ce lien (schéma 2.02).

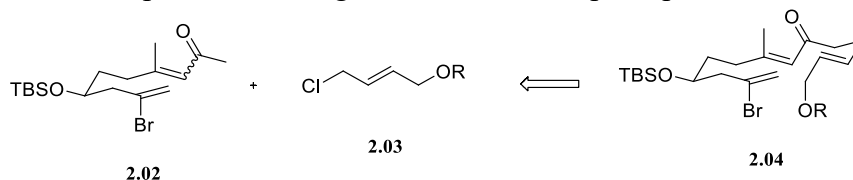


Schéma 2.02

### 2.1.1. Synthèse du partenaire **2.03**

Nous avons débuté la synthèse de **2.03** à partir du but-2-yn-2,4-diol **2.05** (schéma 2.03). La liaison triple a été réduite à l'aide d'hydruure de lithium aluminium pour obtenir la molécule **2.06**. Par la suite, nous avons protégé un des hydroxyles sous forme d'un groupement para-méthoxybenzyle. La raison du choix de ce groupement est simple : il fallait qu'une fois le partenaire couplé sur la molécule modèle **2.02**, les deux alcools protégés soient discernables. Nous avons ensuite substitué l'alcool restant par un chlorure à l'aide de chlorure de thionyle pour obtenir le partenaire électrophile **2.08**.

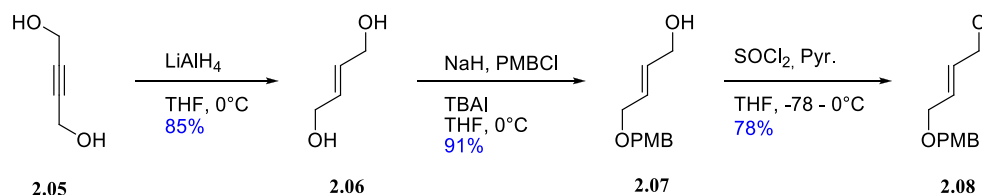


Schéma 2.03

### 2.1.2. Couplage entre le premier modèle **2.02** et le partenaire électrophile **2.08**

Une fois les deux partenaires en main, nous avons tenté de les coupler à l'aide d'une base forte permettant de déprotoner la cétone (schéma 2.04). Toutefois, le spectre RMN du mélange brut n'a montré aucune trace du produit désiré.

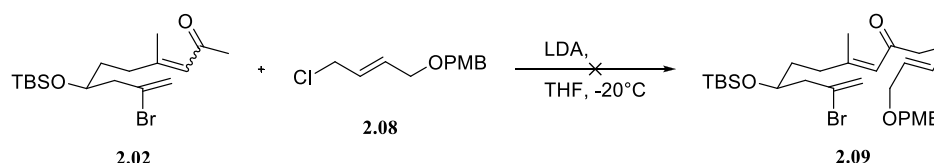
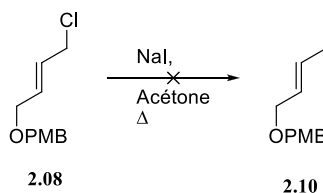


Schéma 2.04

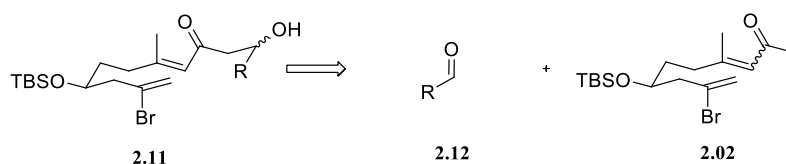
Pensant que le chlorure allylique n'était peut-être pas assez électrophile, nous avons tenté de substituer le chlorure par un iodure, mais en vain (schéma 2.05). Nous n'avons pas réussi à obtenir le produit désiré **2.10** assez pur pour pouvoir lancer la réaction de couplage. La décomposition du composé **2.10** est très rapide.



**Schéma 2.05**

## 2.2. Deuxième stratégie

Certains pourraient croire que nous avons abandonné vite les tentatives d'alkyler la cétone, mais c'est que nous avons une meilleure idée: utiliser la réaction d'aldol pour coupler les deux partenaires (schéma 2.06). Au lieu d'utiliser un partenaire électrophile halogéné, nous allons utiliser un partenaire aldéhyde plus réactif. Même si nous obtenons un alcool sur la molécule à la fin de la réaction, celui-ci ne devrait pas interférer avec les conditions de réaction radicalaire et devrait même être utile pour la suite de la synthèse.



**Schéma 2.06**

Nous avons effectué une réaction avec les modèles **2.13** et **2.14** pour éviter de gaspiller le substrat **2.02** (schéma 2.07). Nous avons donc utilisé deux partenaires que nous possédions dans le laboratoire, **2.13** et **2.14**, et en présence d'une base forte, la réaction a fonctionné donnant un produit brut **2.15** quantitativement. Le produit n'a pas été purifié et caractérisé de façon complète, mais en RMN  $^1\text{H}$ , le spectre ne laissait aucun doute que le produit était le bon. Nous nous sommes donc fiés sur ce résultat et avons décidé de continuer sur cette voie.

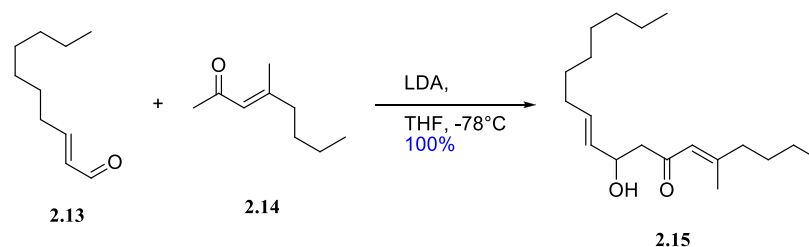


Schéma 2.07

### 2.2.1 Choix du partenaire aldéhyde

Confiant que la réaction d'aldol fonctionnerait bien, nous avons décidé d'entreprendre la synthèse d'un aldéhyde plus complexe et de rendre la synthèse un peu plus convergente. À la suite de l'étape de couplage, nous serions directement prêts à essayer la polycyclisation radicalaire en cascade (schéma 2.08).

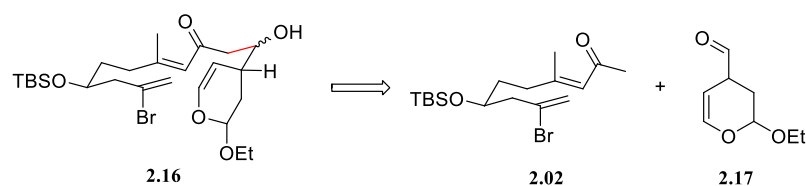


Schéma 2.08

### 2.2.2 Synthèse du partenaire aldéhyde **2.17**

Pour cette molécule, nous savions que nous pouvions utiliser une réaction d'hétéro-Diels-Alder pour former le cycle puisque c'est de cette façon que les précédents étudiants du laboratoire s'y prenaient (schéma 2.09).<sup>13</sup>

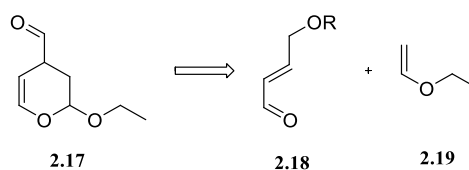


Schéma 2.09

Nous avons débuté la synthèse avec le but-2-yn-1,4-diol comme décrit dans la section 2.1.1 en le réduisant avec de l'hydruide de lithium aluminium pour obtenir l'oléfine **2.06** (Schéma 2.10). Nous avons ensuite protégé un seul des deux alcools allyliques à l'aide d'un groupement silylé pour obtenir le composé **2.20**. Nous avons oxydé l'alcool libre restant à l'aide du réactif de Dess-Martin pour obtenir l'aldéhyde **2.21**. L'étape suivante était l'hétéro-Diels-Alder, nous avons utilisé les conditions de réaction déjà développées dans le laboratoire, c'est-à-dire d'utiliser l'acide de Lewis  $\text{Yb}(\text{fod})_3$  ainsi que l'éthylvinyle éther pour former le composé cyclique **2.22**. Nous avons par la suite déprotégé l'alcool silylé à l'aide d'une source de fluorure, ce qui nous a permis d'obtenir la molécule **2.23**. La dernière étape était la plus sensible. Nous devions oxyder l'alcool libre en aldéhyde, mais le composé obtenu est instable et ne résiste pas aux conditions de purification standards (chromatographie sur colonne de silice). Nous avons donc opté pour des conditions permettant de ne pas purifier le produit final en utilisant l'IBX comme oxydant. En effet, l'IBX est très insoluble dans l'acétate d'éthyle et cela nous a permis de seulement filtrer le solide résiduel à la fin de la réaction d'oxydation pour obtenir le composé **2.24**, qui cependant est instable et dont la décomposition commence à apparaître après seulement une journée au congélateur. Nous devons donc l'utiliser rapidement.

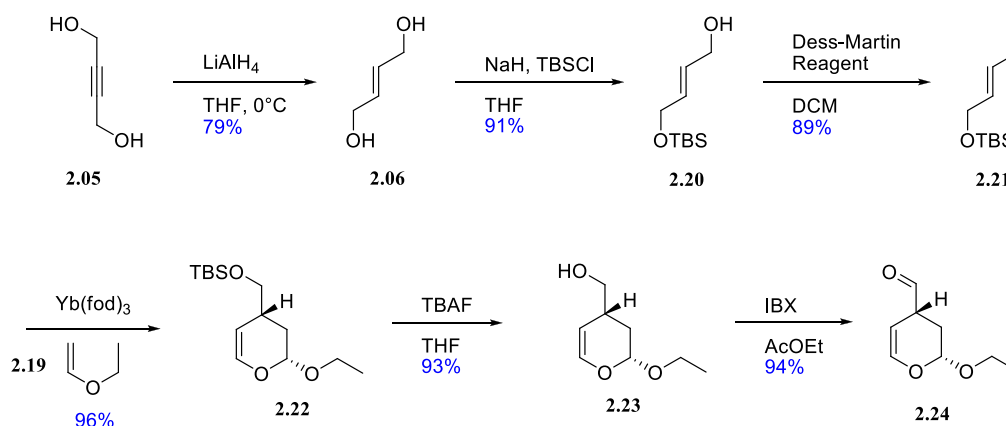


Schéma 2.10



### 2.2.3 Couplage entre les deux partenaires 2.02 et 2.24

L'étape suivante était le couplage des molécules **2.02** et **2.24**. Nous avons opté pour des conditions classiques de déprotonation de cétone avec le LDA et ensuite y rajouter l'aldéhyde pour obtenir notre précurseur de polycyclisation radicalaire en cascade **2.16** (schéma 2.11).

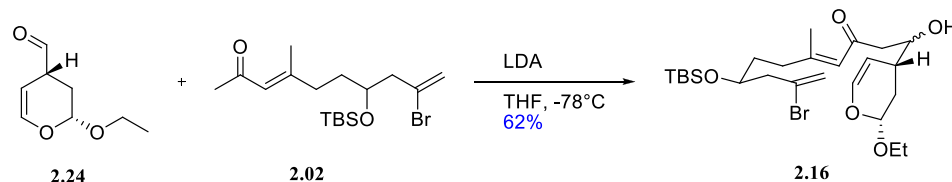


Schéma 2.11

## **2.3 Tests de polycyclisation radicalaire en cascade et résultats**

Avant de nous lancer dans les tests et les résultats, nous devons comprendre un peu mieux le choix des sources d'hydrogène que nous avons utilisés.

### 2.3.1 Différentes sources d'hydrogène et leur utilité

Bien que les organostannanes aient montré leur utilité, ce ne sont pas les seules sources d'hydrogène possibles. Les organogermanes et les organosilanes font aussi partie de cette classe de molécules. La différence majeure entre les trois familles de composés est la force du lien avec l'hydrogène. L'énergie de dissociation du lien entre le métal et l'hydrogène est importante puisque cela va dicter la facilité avec laquelle les radicaux intermédiaires vont arracher cet hydrogène. La force du lien étain-hydrogène pour le  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  est de 310 KJ/mol<sup>31</sup> tandis que le lien germanium-hydrogène pour le  $\text{Bu}_3\text{GeH}$  est de 370 KJ/mol<sup>32</sup> et le lien silicium-hydrogène dans le  $(\text{TMS})_3\text{SiH}$  est de 330 KJ/mol<sup>31</sup>. L'hydrogène est donc plus difficile à arracher sur ces deux dernières molécules que sur l'étain, jusqu'à 20 fois plus difficile dans le cas du germanium.<sup>29</sup> Cette caractéristique peut avoir ses avantages. Cela peut ralentir les cinétiques de réaction et donc laisser plus de temps au radical de faire l'étape de propagation avant d'effectuer l'arrachement d'hydrogène. Toutefois, si l'arrachement de l'hydrogène devient trop difficile, la réaction peut ne pas commencer du tout puisqu'un hydrogène doit être arraché par l'initiateur au début de la réaction.

### 2.3.2 Tests et résultats

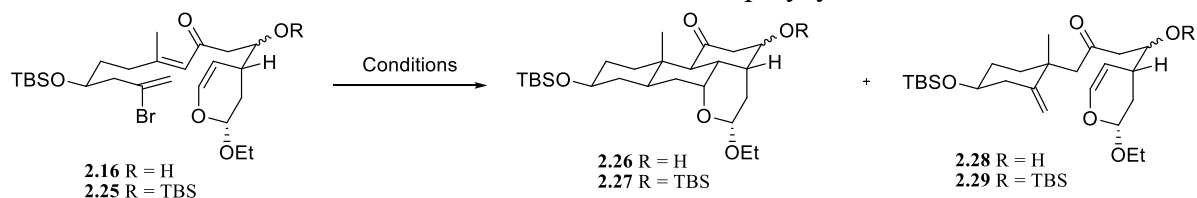
Nous avons débuté les tests par les mêmes conditions expérimentales qu'utilisées lors de la cyclisation du premier modèle, c'est-à-dire l'hydruure de tributylétain comme source d'hydrogène et l'AIBN comme initiateur (entrée 1, Tableau 2.01). La première cyclisation a eu lieu pour fournir le composé **2.28**, mais la deuxième et la troisième, qui auraient mené au composé **2.26**, ne se sont pas produites. Nous avons été en mesure de déduire ce résultat en analysant les signaux des protons vinyliques par RMN et voir lesquels disparaissent au cours de la réaction. Nous avons donc pensé que l'arrachement de l'hydrogène se faisait trop vite et avons dilué le milieu pour éviter le contact entre les intermédiaires radicalux et la source d'hydrogène présente dans le milieu (entrée 2, Tableau 2.01). Malheureusement, cela n'a rien changé. Nous avons changé la source d'hydrogène présente dans le milieu en utilisant le TTMSS puisque ce dernier retient plus fortement son hydrogène tel que vu précédemment (entrée 3, Tableau 2.01), mais nous avons obtenu un produit **2.30** qui par la suite a été analysé et dont la structure est présentée dans le schéma 2.12. En effet, le TTMSS agirait comme un acide de Lewis et viendraient se placer sur l'oxygène de l'acétal. Ensuite, l'alcool libre présent sur la molécule cycliserait sur l'acétal pour former le composé **2.30**. La caractérisation complète de ce composé inconnu n'a pu être faite, mais en regardant le spectre RMN  $^1\text{H}$  de sa structure (voir inconnu **2.30** dans caractérisation), les déplacements chimiques des pics, les multiplicités ainsi que les intégrations des pics, nous portent à croire que c'est ce composé. Un signal d'aldéhyde est apparu, la double liaison de l'éther d'énol est disparue et le reste de la molécule est demeuré inchangé. La caractérisation n'a pu être faite en raison d'une quantité trop faible de matériel.

Nous avons ensuite essayé d'effectuer une addition de l'initiateur et de la source d'hydrogène sur une période beaucoup plus longue (16h au lieu de 1h), mais cela n'a pas porté fruit (entrée 4, Tableau 2.01). Par la suite, nous avons utilisé un composé de germanium comme source d'hydrogène, mais la réaction a donné un spectre brut identique à celui obtenu lors de l'utilisation du TTMSS (entrée 5, Tableau 2.01). Le germanium agit donc, lui aussi, comme acide de Lewis dans la réaction.

Pour éviter ce problème d'acide de Lewis et de cyclisation non désirée, nous avons protégé l'alcool libre sur le précurseur **2.16** à l'aide d'un groupement TBS pour obtenir l'alcool protégé **2.25** (schéma 2.13). Nous avons utilisé de nouveau le TTMSS comme source d'hydrogène dans les mêmes conditions de réaction, mais seulement le produit de départ et des produits qui ne correspondent pas à ce que nous nous

attendions ont été obtenus (entrée 6, Tableau 2.01). Comme dernier essai, puisque l'hydrure de tributylétain permettait d'initier la réaction mais qu'il est une source d'hydrogène trop réactive, nous avons décidé de l'utiliser en quantité sous-stœchiométrique au même nombre d'équivalents que l'AIBN (entrée 6, Tableau 2.01). Nous avons ajouté 0.8 équivalent de TTMSS puisqu'il nous fallait évidemment une source d'hydrogène dans le milieu. Cela permettrait donc d'initier la réaction, mais de ralentir l'arrachement d'hydrogène. Cependant, nous avons seulement récolté du produit de départ (entrée 7, Tableau 2.01).

**Tableau 2.01.** Conditions de réaction et résultats de tests de polycyclisation radicalaire en cascade.



Entrée	R	Initiateur	Source d'hydrogène	Solvant	Température	Temps de réaction	Résultat
1	H	AIBN (0.2 éq)	Bu <sub>3</sub> SnH (4 éq)	Benzène (0.015 M)	Reflux	16h	<b>2.28</b> (90%)
2	H	AIBN (0.2 éq)	Bu <sub>3</sub> SnH (4 éq)	Benzène (0.0015 M)	Reflux	16h	Spectre brut identique à celui du brut de l'entrée 1
3	H	AIBN (0.2 éq)	TTMSS (4 éq)	Benzène (0.015 M)	Reflux	16h	<b>2.30</b> (48%)
4	H	AIBN (0.2 éq)	Bu <sub>3</sub> SnH (4 éq) <sup>a</sup>	Benzène (0.015 M)	Reflux	16h	Spectre brut identique à celui du brut de l'entrée 1
5	H	AIBN (0.2 éq)	Bu <sub>3</sub> GeH (4 éq)	Benzène (0.015 M)	Reflux	16h	Spectre brut identique à celui du brut de l'entrée 3
6	TBS	AIBN (0.2 éq)	TTMSS (4 éq)	Benzène (0.015 M)	Reflux	16h	Produit de départ et autres composés non identifiables
7	TBS	AIBN (0.2 éq)	Bu <sub>3</sub> SnH (0.2 éq) + TTMSS (0.8 éq)	Benzène (0.015 M)	Reflux	16h	Produit de départ seulement

a) Addition sur une période de 12h.

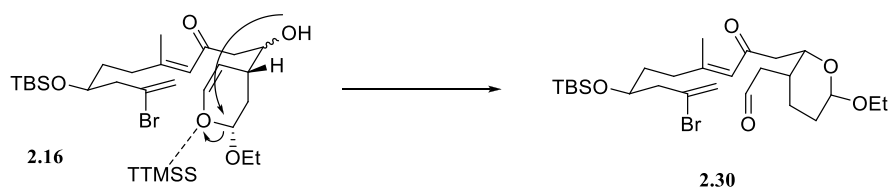


Schéma 2.12

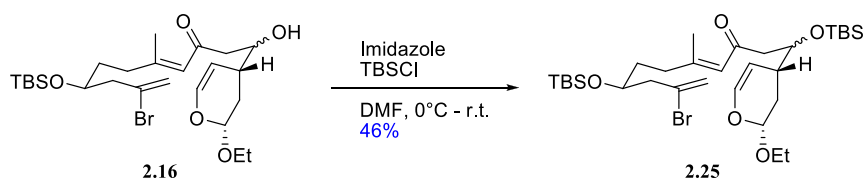


Schéma 2.13

### 2.3.3 Alternatives et autres essais

Puisque nous savions que les sources d'hydrogène nous posaient problème, nous avons tenté de développer des conditions de réaction radicalaire sans source d'hydrogène. En premier lieu, nous pensions utiliser le bis(tributylétain) **2.31**, où le lien étain-étain peut être brisé à l'aide de lumière ou chaleur pour former le radical **2.32** (schéma 2.14).<sup>33-35</sup> Celui-ci pourrait être utilisé pour effectuer la réaction de polycyclisation radicalaire en cascade, et permettrait d'avoir des conditions sans hydrogène.

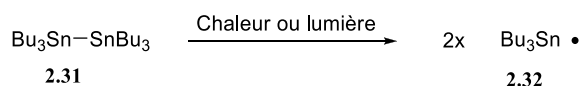
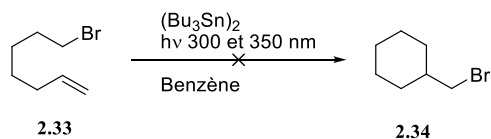


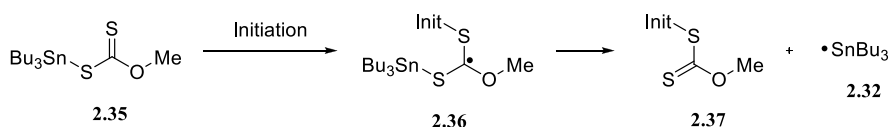
Schéma 2.14

Pour tester cette hypothèse, nous avons décidé d'effectuer un essai de réaction pour confirmer que le bris du lien étain-étain était possible. Nous avons choisi une molécule **2.33** pouvant effectuer une cyclisation radicalaire que nous possédions déjà dans le laboratoire. Nous l'avons ensuite soumise aux conditions de réaction permettant la dissociation du dimère de tributylétain, c'est-à-dire sous les rayons de lampes UV ayant une longueur d'onde de 300 et de 350 nm (schéma 2.15). Malheureusement, nous n'avons obtenu aucun produit désiré et avons seulement récolté du produit de départ.



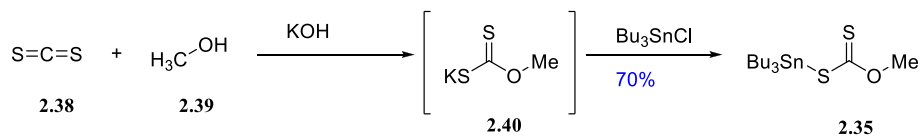
**Schéma 2.15**

Comme autre alternative utilisant les sources de radical sans hydruure, nous avons pensé utiliser les xanthates d'étain.<sup>36</sup> Le fonctionnement des xanthates d'étain est quelque peu différent et le mécanisme de réaction radicalaire qui lui est associé est décrit dans le schéma 2.16. L'initiateur vient se lier au xanthate pour former l'intermédiaire **2.36**. Par la suite, il y a reformation du xanthate mais par l'autre soufre sur la molécule et on libère ainsi le radical tributylstannyle **2.32** dans le milieu réactionnel.



**Schéma 2.16**

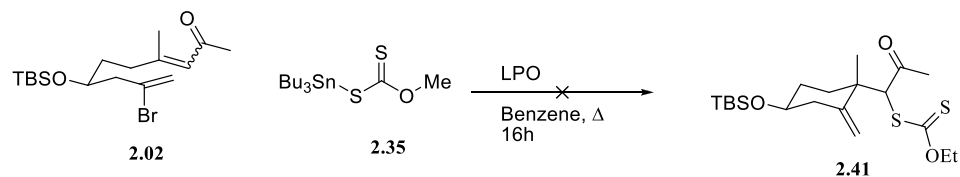
Nous devons donc synthétiser le xanthate d'étain **2.35** et le chemin réactionnel emprunté commence par la réaction du CS<sub>2</sub> et du méthanol pour former, à l'aide d'une base, le sel de xanthate **2.40** (schéma 2.17). Ensuite, nous avons parachevé la réaction avec le chlorure de tributylétain pour obtenir le xanthate d'étain **2.35**.



**Schéma 2.17**

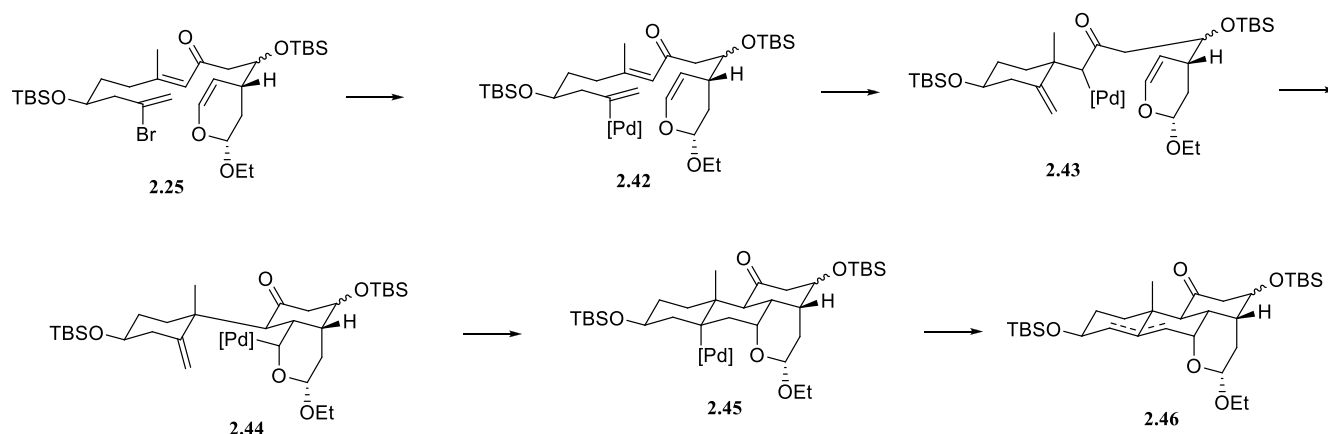
Puisque nous avons encore le premier modèle en main, nous avons lancé une réaction avec le xanthate et ce dernier pour voir si la première cyclisation fonctionnerait (Schéma 2.18). Le peroxyde de lauroyle

(LPO) est normalement utilisé comme initiateur.<sup>29</sup> Cependant, seul le produit de départ a été récolté à la suite de la réaction.



**Schéma 2.18**

Comme dernier essai, nous avons tenté de sortir du contexte de la chimie radicalaire. Un exemple de polycyclisation à l'aide de palladium nous a donné l'idée d'utiliser ce métal de transition pour effectuer la polycyclisation.<sup>37</sup> En effet, un métal comme le palladium peut être placé en contact avec le précurseur de cyclisation **2.25** et s'insérer dans le lien carbone-brome pour former le composé **2.42** (schéma 2.19). Ensuite, nous pensions que la première cyclisation pouvait avoir lieu pour former la molécule bicyclique **2.43**. La deuxième cyclisation pourrait avoir lieu pour placer le palladium sur le carbone portant l'oxygène, et la dernière cyclisation formerait le corps principal du squelette de la brucéantine. Nous savons que nous allions obtenir une insaturation à la fin de la réaction comme sur le composé **2.45**, mais une étape de réduction ou d'hydrogénation de celle-ci permettrait de l'éliminer.



**Schéma 2.19**

Nous avons donc placé le précurseur de polycyclisation **2.25** en présence de palladium(II) pour tenter d'effectuer la réaction (schéma 2.20). Nous y avons ajouté de la triphénylphosphine pour réduire le

palladium *in situ* dans le milieu réactionnel. Cependant, après 3 heures de réaction, seul le produit de départ a été obtenu.

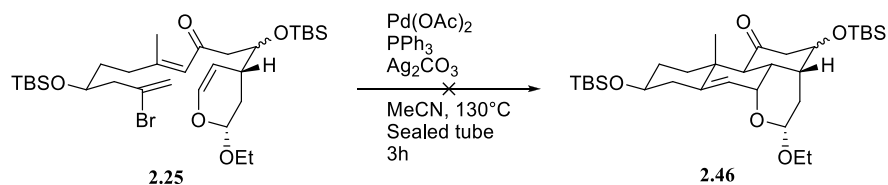


Schéma 2.20

Par manque de temps et de matériel, nous n'avons pu optimiser les conditions de réactions et essayer d'autres sources de palladium. C'est certainement quelque chose qui pourra être revisité.

## 2.4 Conclusion partielle

Nous avons démontré que la première cyclisation se fait bien, mais la deuxième ne procède pas du tout pour des raisons que nous ne comprenons pas encore bien. Les cyclisations radicalaires 6-exo-trig ne sont pas parmi les plus rapides, mais la première cyclisation est aussi de ce type. La présence du groupement quaternaire adjacent au radical en  $\alpha$  de la cétone prévient peut-être la deuxième cyclisation par empêchement stérique. Nous avons tenté de ralentir l'arrachement d'hydrogène en utilisant d'autres hydrures, mais cela n'a pas fonctionné. Nous avons pensé à utiliser des sources de radicaux sans hydrures comme les xanthates, mais cette voie, bien qu'intéressante, n'a pas abouti aux résultats voulus. Notre dernière option d'utiliser le palladium et d'effectuer la polycyclisation à l'aide de ce dernier n'a pas été concluante, mais aucune optimisation des conditions de réaction n'a été faite.



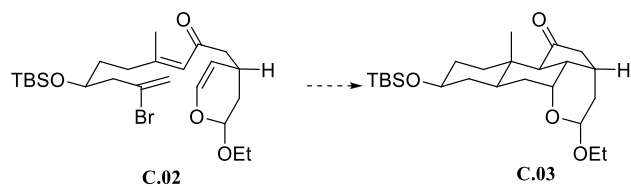
## CONCLUSION GÉNÉRALE ET PERSPECTIVES

En conclusion, nous avons réussi la synthèse d'un premier composé modèle qui nous a permis de démontrer que la première des trois cyclisations fonctionne et ce, avec de bons rendements. L'étape suivante étant de tester les trois cyclisations à la fois, nous avons synthétisé un autre modèle, plus complexe, de façon efficace et convergente. Une fois la synthèse terminée, nous avons lancé des essais de polycyclisation radicalaire en cascade, mais seulement de la monocyclisation a été observée. Nous avons donc tenté d'autres conditions sans hydrures dans le milieu, mais les résultats n'ont malheureusement pas été concluants. Cependant, bien d'autres options sont à essayer pour la suite du projet.

En premier lieu, lorsque nous avons testé des sources de lumière pouvant briser le lien étain-étain homolytiquement du bis(tributylétain) (schéma 2.15), nous avons seulement utilisé les lampes à 300 et 350 nm dans le réacteur Rayonnet puisque ce sont celles que nous avons sous la main. Il pourrait être intéressant d'explorer d'autres sources de lumière ou en chauffant. Cette méthode permet d'avoir un milieu sans hydruure qui viennent arrêter la cascade en réagissant avec le radical formé à la suite de la première cyclisation. Il pourrait également être pertinent de trouver d'autres sources d'initiateur de radicaux qui permettrait une réduction mono-électronique de la liaison C-Br.

D'un autre côté, il serait aussi intéressant d'optimiser les conditions de réaction lors de l'utilisation du palladium pour effectuer la polycyclisation en utilisant directement du  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  comme source de palladium puisqu'il est déjà au bon degré d'oxydation (0) pour pouvoir s'insérer dans le lien carbone-brome vinylique. De plus, passer par un chemin cationique lors de la réaction pourrait aider le processus.

Plus récemment l'idée de former un cycle à 5 lors de la polycyclisation nous est venu à l'esprit (Schéma C.01). Le fait de former un cycle à 5 membres contrairement à un cycle à 6 membres devrait jouer en notre faveur puisque les vitesses de réactions sont généralement supérieures pour les cycles à 5-membres.



**Schéma C.01**

Le cycle à 5 membres n'étant bien évidemment pas présent sur la brucéantine, une expansion de cycle serait nécessaire. Il serait quand même très pertinent de voir si le fait de changer la grosseur du cycle peut avoir un effet sur l'efficacité de la polycyclisation radicalaire.

## RÉFÉRENCES ET NOTES

- (1) WHO | Malaria <http://www.who.int/malaria/en/> (accessed May 22, 2018).
- (2) Muheki, C.; McIntyre, D.; Barnes, K. I. Artemisinin-Based Combination Therapy Reduces Expenditure on Malaria Treatment in KwaZulu Natal, South Africa. *Trop. Med. Int. Health* **2004**, *9* (9), 959–966.
- (3) Vigneron, M.; Deparis, X.; Deharo, E.; Bourdy, G. Antimalarial Remedies in French Guiana: A Knowledge Attitudes and Practices Study. *J. Ethnopharmacol.* **2005**, *98* (3), 351–360.
- (4) Ajaiyeoba, E. O.; Abalogu, U. I.; Krebs, H. C.; Oduola, A. M. J. In Vivo Antimalarial Activities of Quassia Amara and Quassia Undulata Plant Extracts in Mice. *J. Ethnopharmacol.* **1999**, *67* (3), 321–325.
- (5) O'Neill, M. J.; Bray, D. H.; Boardman, P.; Phillipson, J. D.; Warhurst, D. C.; Peters, W.; Suffness, M. Plants as Sources of Antimalarial Drugs: In Vitro Antimalarial Activities of Some Quassinoids. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1986**, *30* (1), 101–104.
- (6) Alves, I. A. B. S.; Miranda, H. M.; Soares, L. A. L.; Randau, K. P. Simaroubaceae Family: Botany, Chemical Composition and Biological Activities. *Rev. Bras. Farmacogn.* **2014**, *24* (4), 481–501.
- (7) Issa, M. E.; Berndt, S.; Carpentier, G.; Pezzuto, J. M.; Cuendet, M. Bruceantin Inhibits Multiple Myeloma Cancer Stem Cell Proliferation. *Cancer Biol. Ther.* **2016**, *17* (9), 966–975.
- (8) Arseneau, J. C.; Wolter, J. M.; Kuperminc, M.; Ruckdeschel, J. C. A Phase II Study of Bruceantin (NSC-165, 563) in Advanced Malignant Melanoma. *Invest. New Drugs* **1983**, *1* (3), 239–242.
- (9) Castelletti, D.; Fiaschetti, G.; Di Dato, V.; Ziegler, U.; Kumps, C.; De Preter, K.; Zollo, M.; Speleman, F.; Shalaby, T.; De Martino, D.; et al. The Quassinoid Derivative NBT-272 Targets Both the AKT and ERK Signaling Pathways in Embryonal Tumors. *Mol. Cancer Ther.* **2010**, *9* (12), 3145–3157.
- (10) Grieco, P. A.; Ferrino, S.; Vidari, G. Total Synthesis of DI-Quassin. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102* (25), 7586–7587.
- (11) Shing, T. K. M.; Jiang, Q.; Mak, T. C. W. Total Synthesis of (+)-Quassin from (+)-Carvone†. *J. Org. Chem.* **1998**, *63* (7), 2056–2057.
- (12) Spino, C. The Ever-Challenging Quassinoids. *Synlett* **2006**, *2006* (1), 23–32.
- (13) Spino, C.; Dion, A. A Remarkably Useful Sulfur Bridge as Synthetic Lever in an Approach to Javanicin B. *HETEROCYCLES* **2017**, *95* (2), 894–919.
- (14) Otto, S.; Engberts, J. B. F. N. Diels-Alder Reactions in Water. *Pure Appl. Chem.* **2000**, *72* (7), 1365–1372.
- (15) van der Wel, G. K.; Wijnen, J. W.; Engberts, J. B. F. N. Solvent Effects on a Diels–Alder Reaction Involving a Cationic Diene: Consequences of the Absence of Hydrogen-Bond Interactions for Accelerations in Aqueous Media. *J. Org. Chem.* **1996**, *61* (25), 9001–9005.
- (16) Usui, K.; Suzuki, T.; Nakada, M. A Highly Stereoselective Intramolecular Diels–Alder Reaction for Construction of the AB Ring Moiety of Bruceantin. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56* (10), 1247–1251.
- (17) Barrero, A. F.; Alvarez-Manzaneda, E. J.; Alvarez-Manzaneda, R.; Chahboun, R.; Meneses, R.; Cuerva, J. M.; Aparicio, M.; Romera, J. L. Approach to the Synthesis of Antitumor Quassinoids from Labdane Diterpenes: An Efficient Synthesis of a Picrasane-Related Intermediate. *Org. Lett.* **2001**, *3* (5), 647–650.
- (18) Ravindar, K.; Caron, P.-Y.; Deslongchamps, P. Anionic Polycyclization Entry to Tricycles Related to Quassinoids and Terpenoids: A Stereocontrolled Total Synthesis of (+)-Cassaine. *J. Org. Chem.* **2014**, *79* (17), 7979–7999.
- (19) VanderRoest, J. M.; Grieco, P. A. Total Synthesis of (+)-Bruceantin. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115* (13), 5841–5842.
- (20) Handbook of Vinyl Polymers: Radical Polymerization, Process, and Technology, Second Edition <https://www.crcpress.com/Handbook-of-Vinyl-Polymers-Radical-Polymerization-Process-and-Technology/Mishra-Yagci/p/book/9780824725952> (accessed May 22, 2018).
- (21) Benson, S. W. III - Bond Energies. *J. Chem. Educ.* **1965**, *42* (9), 502–518.

- (22) Kerr, J. A. Bond Dissociation Energies by Kinetic Methods. *Chem. Rev.* **1966**, 66 (5), 465–500.
- (23) Fremont, S. L.; Belletire, J. L.; Ho, D. M. Free Radical Cyclizations Leading to Four-Membered Rings. I. Beta-Lactam Production Using Tributyltin Hydride. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32 (21), 2335–2338.
- (24) Bennett, S. M.; Clive, D. L. J. Synthesis of Spiro-Compounds Related to Fredericamycin A. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 0 (11), 878–880.
- (25) Cholleton, N.; Gauthier-Gillaizeau, I.; Six, Y.; Zard, S. Z. A New Approach to Cyclohexenes and Related Structures. *Chem. Commun.* **2000**, 0 (7), 535–536.
- (26) Giese, B.; Dupuis, J. Diastereoselective Syntheses of C-Glycopyranosides. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, 22 (8), 622–623.
- (27) Kharasch, M. S.; Urry, W. H.; Kuderna, B. M. Reactions of Atoms and Free Radicals in Solution. XX. The Addition of Aldehydes to Olefins. *J. Org. Chem.* **1949**, 14 (2), 248–253.
- (28) Walling, C. Copolymerization. XIII.1 Over-All Rates in Copolymerization. Polar Effects in Chain Initiation and Termination. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, 71 (6), 1930–1935.
- (29) Zard, S. Z. *Radical Reactions in Organic Synthesis*; Oxford University Press, 2003.
- (30) Bundens, J. W.; Yudenfreund, J.; Francl, M. M. Transition States for the Carboalumination of Alkenes and Alkynes. *Organometallics* **1999**, 18 (19), 3913–3920.
- (31) Kanabus-Kaminska, J. M.; Hawari, J. A.; Griller, D.; Chatgililoglu, C. Reduction of Silicon-Hydrogen Bond Strengths. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109 (17), 5267–5268.
- (32) C. Gilbert, B.; F. Parsons, A. The Use of Free Radical Initiators Bearing Metal–Metal, Metal–Hydrogen and Non-Metal–Hydrogen Bonds in Synthesis. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **2002**, 0 (3), 367–387.
- (33) Bannasar, M.-L.; Roca, T.; Ferrando, F. Regioselective Intramolecular Reactions of 2-Indolylacyl Radicals with Pyridines: A Direct Synthetic Entry to Ellipticine Quinones. *J. Org. Chem.* **2005**, 70 (22), 9077–9080.
- (34) Wang, J.; Li, C. Investigation of Bis(Tributyltin)-Initiated Free Radical Cyclization Reactions of 4-Pentenyl Iodoacetates. *J. Org. Chem.* **2002**, 67 (4), 1271–1276.
- (35) Xiang, J.; Fuchs, P. L. Chemospecific Alkynylation of Organic Iodides. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39 (47), 8597–8600.
- (36) Boiteau, L.; Boivin, J.; Quiclet-Sire, B.; Saunier, J.-B.; Zard, S. Z. Synthetic Routes to  $\beta$ -Lactams. Some Unexpected Hydrogen Atom Transfer Reactions. *Tetrahedron* **1998**, 54 (10), 2087–2098.
- (37) Meyer, F. E.; Parsons, P. J.; De Meijere, A. Palladium-Catalyzed Polycyclization of Dienynes: Surprisingly Facile Formation of Tetracyclic Systems Containing a Three-Membered Ring. *J. Org. Chem.* **1991**, 56 (23), 6487–6488.
- (38) Schroeder, W. F.; Asmussen, S. L.; Cook, W. D.; Vallo, C. I. Efficiency of 4,4'-Bis(N,N-Diethylamino) Benzophenone for the Polymerization of Dimethacrylate Resins in Thick Sections. *Polym. Int.* **2011**, 60 (9), 1362–1369.
- (39) Ravindar, K.; Sridhar Reddy, M.; Deslongchamps, P. A Highly Efficient Access to Spiroketal, Mono-Unsaturated Spiroketal, and Furans: Hg(II)-Catalyzed Cyclization of Alkyne Diols and Triols. *Org. Lett.* **2011**, 13 (12), 3178–3181.
- (40) Guo, H.; La Clair, J. J.; Masler, E. P.; O'Doherty, G. A.; Xing, Y. De Novo Asymmetric Synthesis and Biological Analysis of the Daumone Pheromones in *Caenorhabditis Elegans* and in the Soybean Cyst Nematode *Heterodera Glycines*. *Tetrahedron* **2016**, 72 (18), 2280–2286.
- (41) J.P. Corriu, R.; Bolin, G.; Iqbal, J.; J.E. Moreau, J.; Vernhet, C. Aminosilanes in Organic Synthesis. Addition of Organocopper Reagents on  $\gamma$ -Bis(Trimethylsilyl)Amino- $\alpha$ -Acetylenic Amides, Esters and Ketones. Stereochemistry and Some Synthetic Uses. *Tetrahedron* **1993**, 49 (21), 4603–4618.
- (42) Wilson, R. M.; Rekers, J. W. The Decomposition of Bicyclic Endoperoxides: An Isomorphous Synthesis of Frontalin via 1,5-Dimethyl-6,7-Dioxabicyclo[3.2.1]Octane. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103 (1), 206–207.
- (43) Adams, T. C.; Dupont, A. C.; Carter, J. P.; Kachur, J. F.; Guzewska, M. E.; Rzeszutarski, W. J.; Farmer, S. G.; Noronha-Blob, L.; Kaiser, C. Aminoalkynyldithianes. A New Class of Calcium Channel Blockers. *J. Med. Chem.* **1991**, 34 (5), 1585–1593.

- (44) Tanaka, Y.; Kanai, M.; Shibasaki, M. Catalytic Enantioselective Construction of  $\beta$ -Quaternary Carbons via a Conjugate Addition of Cyanide to  $\beta,\beta$ -Disubstituted  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Carbonyl Compounds. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132* (26), 8862–8863.
- (45) Kiran, Y. B.; Wakamatsu, H.; Natori, Y.; Takahata, H.; Yoshimura, Y. Design and Synthesis of a Nucleoside and a Phosphonate Analogue Constructed on a Branched-Threo-Tetrofuranose Skeleton. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54* (30), 3949–3952.
- (46) Sridhar, R.; Srinivas, B.; Rao, K. R. Asymmetric Synthesis of Triacetyl-d-Erythro-Sphingosine and D-1-Deoxyallonojirimycin via Miyashita C2 Selective Endo-Mode Azide Opening of 2,3-Epoxy Alcohol. *Tetrahedron* **2009**, *65* (51), 10701–10708.
- (47) Boeckman, Robert K.; Shao, P.; Wroblewski, S. T.; Boehmler, D. J.; Heintzelman, G. R.; Barbosa, A. J. Toward the Development of a General Chiral Auxiliary. A Total Synthesis of (+)-Tetronolide via a Tandem Ketene-Trapping [4 + 2] Cycloaddition Strategy. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (32), 10572–10588.
- (48) Penkett, C. S.; Byrne, P. W.; Teobald, B. J.; Rola, B.; Ozanne, A.; Hitchcock, P. B. The Use of Temporary Tethers in the Meta Photocycloaddition Reaction. *Tetrahedron* **2004**, *60* (12), 2771–2784.
- (49) Roush, W. R.; Reilly, M. L.; Koyama, K.; Brown, B. B. A Formal Total Synthesis of (+)-Tetronolide, the Aglycon of the Tetrocarcins: Enantio- and Diastereoselective Syntheses of the Octahydronaphthalene (Bottom-Half) and Spirotetronate (Top-Half) Fragments. *J. Org. Chem.* **1997**, *62* (25), 8708–8721.
- (50) Gademann, K.; Chavez, D. E.; Jacobsen, E. N. Highly Enantioselective Inverse-Electron-Demand Hetero-Diels–Alder Reactions of  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Aldehydes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41* (16), 3059–3061.
- (51) Javed, F.; Ali, S.; Shah, M. W.; Munawar, K. S.; Shahzadi, S.; Hameedullah; Fatima, H.; Ahmed, M.; Sharma, S. K.; Qanungo, K. Synthesis, Characterization, Semi-Empirical Study, and Biological Activities of Organotin(IV) and Transition Metal Complexes with o-Methyl Carbonodithioate. *J. Coord. Chem.* **2014**, *67* (16), 2795–2808.

## ANNEXE 1 : PARTIE EXPÉRIMENTALE

## General information

All reactions were conducted under a nitrogen or argon atmosphere in flame-dried glassware and mixtures were concentrated under reduced pressure using a rotary evaporator, unless otherwise stated. All required fine chemicals were used directly without purification unless mentioned. Anhydrous solvents and reagents were distilled before use as reported in table SI.1.

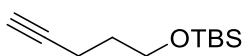
Table SI.1: Dessicant used for the distillation of some solvents and reagents.

Solvent / Reagent	Dessicant
Acetonitrile	Calcium hydride
Benzene	Calcium hydride
Dichloromethane	Calcium hydride
Diethyl ether	Sodium, Benzophenone
<i>N,N</i> -Di-iso-propylamine	Calcium hydride
<i>N,N</i> -Di-iso-propylethylamine	Calcium hydride
Methanol	Magnesium sulfate
Pyridine	Calcium hydride
Tetrahydrofuran	Sodium, Benzophenone
<i>N,N,N</i> -triethylamine	Calcium hydride
Toluene	Calcium hydride

Silica-P Silicycle (40-63  $\mu\text{m}$ ) silica gel was used for all column chromatography, unless otherwise stated, while Silicycle 60 Å silica gel plates (250  $\mu\text{m}$ ) were used for TLC analysis. Infrared spectra were recorded with an ABB Bomen MB series spectrometer by applying substrates as thin films onto a KBr plate.  $^1\text{H}$  (300 MHz) NMR and  $^{13}\text{C}$  (75 MHz) NMR spectra were measured with a Bruker AC-300 spectrometer.  $^1\text{H}$  (400 MHz) NMR and  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) NMR spectra were measured with a Varian AS-400 spectrometer. NMR spectra are given in ppm as referenced to  $\text{CDCl}_3$  (7.26 ppm for  $^1\text{H}$  NMR and 77.0 ppm for  $^{13}\text{C}$  NMR). 2D experiments (COSY, NOESY) were measured with a Varian AS-400 spectrometer. Mass spectra were recorded with a VG Micromass ZAB-2F spectrometer or with a Synapt MS (Tof) with an Electrospray ionization.

Usual Reaction Work-up and Purification.

**1-(*t*-Butyldimethylsilyloxy)-pent-4-yne (1.04)**



**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.70 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.27 (dt, *J* = 7.2, 2.7 Hz, 2H), 1.93 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 1.76 – 1.69 (m, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.06 (s, 6H). Spectroscopic data are in agreement with those reported in the literature.<sup>39</sup>

CC(=O)C#CCCCOSi(C)(C)C(C)(C)C

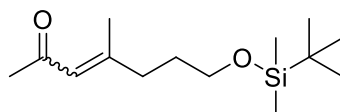
45



solution was stirred for 1 h at -78°C and  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (0.19 mL, 1.55 mmol, 1 eq) was added dropwise. The reaction mixture was stirred for 15 min and then acetic anhydride (0.22 mL, 2.32 mmol, 1.5 eq) in THF (0.52 mL) cooled to -78°C was added. The reaction was continued for 45 min at -78°C and aq 1N NaOH was added. The resulting solution was warmed to rt and the usual workup (diethyl ether, washed with brine), and purification (10%  $\text{Et}_2\text{O}$  in hexanes) was done to give colorless oil (0.28 g, 75%).

**$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.69 (t,  $J = 5.8$  Hz, 2H), 2.46 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 2.32 (s, 2H), 1.80 – 1.71 (m, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.08 (s, 6H). Spectroscopic data are in agreement with those reported in the literature.<sup>40</sup>

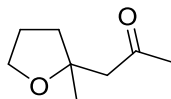
#### 7-(*t*-Butyldimethylsilyloxy)-4-methylhept-3-en-2-one (1.06)



The procedure was adapted from a publication.<sup>41</sup> To a suspension of CuI (2.97 g, 15.6 mmol, 2.5 eq) in dry diethyl ether (7.8 mL) at 0°C, methyllithium (19.5 mL, 1.6 M in  $\text{Et}_2\text{O}$ , 31.2 mmol, 5 eq) was added dropwise until the solution appeared to be colorless or light tan. The reaction mixture was stirred for 30 min. Then, the solution was diluted with dry  $\text{Et}_2\text{O}$  (31.2 mL). Then, compound **1.05** (1.50 g, 6.24 mmol, 1.0 eq) in dry  $\text{Et}_2\text{O}$  (6.2 mL) was added dropwise at -78 °C. The reaction was monitored by TLC. After 2.5 h, the resulting solution was quenched with  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , filtered through Celite®, extracted with diethyl ether, dried over  $\text{MgSO}_4$ , evaporated under reduced pressure to give yellow oil. Chromatographic purification on silica gel (5 to 10%  $\text{AcOEt}$  in hexanes) was carried out to give colorless oil (0.612 g, 38%).

**$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) as a mixture of isomers  $\delta$  6.08 (s) and 6.06 (s) (1H), 3.64 (t,  $J = 6.6$  Hz) and 3.60 (t,  $J = 6.3$  Hz) (2H), 2.17 (s) and 2.15 (s) (3H), 2.13 (d,  $J = 1.3$  Hz) and 1.88 (d, 1.3 Hz) (3H), 1.74 – 1.61 (m, 4H), 0.89 (s, 9H), 0.05 (s, 6H).  **$^{13}\text{C}$  NMR** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  198.8 (s), 158.5 (s), 123.7 (d), 62.4 (t), 37.6 (t), 31.9 (q), 30.8 (t), 26.1 (q), 19.4 (s), 18.4 (t), -5.2 (q). **IR** (neat)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3006 (m), 2884 (m), 1743 (s). **HRMS** by ESI calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{Si}$  : 279.1751 ( $\text{MNa}^+$ ), found 279.1760 ( $\text{MNa}^+$ ).

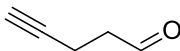
### 1-(2-Methyltetrahydrofuran-2-yl)-propan-2-one (1.11)



A mixture of compound **1.06** (0.32 g, 1.26 mmol) and TBAF (3.00 mL, 1.0 M in THF, 3.00 mmol, 2.4 eq) in THF (20 mL) was stirred at rt for 16 h. The resulting solution was evaporated under reduced pressure. A red thick oil was obtained and it was diluted in AcOEt. The mixture was washed with water and extracted with AcOEt, dried over MgSO<sub>4</sub>, evaporated under reduced pressure to give an oil. Purification (30 to 100% AcOEt in hexanes) was carried out to give colorless oil (57 mg, 32%).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  3.89-3.77 (m, 2H), 2.65 (ABq,  $J_{AB}$  = 14.4 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.99-1.73 (m, 4H), 1.26 (s, 3H). Spectroscopic data are in agreement with those reported in the literature.<sup>42</sup>

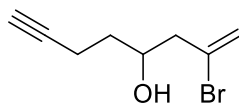
### Pent-4-ynal (1.12)



To a solution of DMSO (4.58 mL, 64.5 mmol) in dry DCM (119 mL) cooled down to -78 °C, was added oxalyl chloride dropwise for 30 min (5.00 mL, 59.1 mmol). The solution was stirred at -78 °C for 45 min. A solution of 4-pentynol (5.00 mL, 53.7 mmol) in dry DCM (107 mL) was then added dropwise over 30 min and the mixture was stirred for another 1h. Et<sub>3</sub>N (37.5 mL, 142.65 mmol) was then added over 30 min at -78 °C and the resulting mixture was stirred for 30 min at -78 °C then 4h at rt. The reaction was quenched by addition of a saturated NaHCO<sub>3</sub> solution. The organic phase was washed with 1 N HCl. The combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure until a small volume (a few mL) remained. This was then filtered through a silica pad, eluted with DCM, and DCM was distilled using a heat plate (55-60 °C). According to the <sup>1</sup>H NMR, the crude product was clean enough to be carried through to the next reaction. Although there was DCM left, the desired product was present (4.59 g, approx. 100%).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9.81 (t,  $J$  = 1.1 Hz, 1H), 2.70 (tdd,  $J$  = 7.1, 1.1, 1.1 Hz, 2H), 2.51 (tdd,  $J$  = 7.1, 2.7, 1.1 Hz, 2H), 1.99 (t,  $J$  = 2.7 Hz, 1H). Spectroscopic data are in agreement with those reported in the literature.<sup>43</sup>

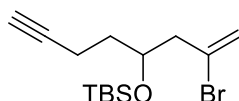
### 2-Bromooct-1-en-7-yn-4-ol (1.13)



Tin powder (1.51 g, 12.8 mmol) was added into the mixture of 2,3-dibromoprop-1-ene (2.49 mL, 25.5 mmol), H<sub>2</sub>O (10.6 mL) and Et<sub>2</sub>O (10.6 mL). Few drops of aqueous hydrobromic acid (48% wt) were then added. Compound **1.12** (0.698 g, 8.50 mmol) was added in one portion and the mixture was stirred overnight. The resulting mixture was filtered through a Celite® pad and the precipitate was washed with diethyl ether. The two layers were separated, and the aqueous phase was extracted with diethyl ether (presence of emulsion). The combined organic phase was washed with brine and dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub>. After removal of the solvent under reduced pressure, purification (20% AcOEt in hexanes) was carried out to give colorless oil (1.39 g, 80%).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.74 – 5.73 (m, 1H), 5.58 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 4.17 - 4.08 (m, 1H), 2.61 – 2.59 (m, 2H), 2.41 (td, *J* = 7.1, 2.7 Hz, 2H), 2.02 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 1.79-1.72 (m, 2H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 130.3 (s), 119.9 (t), 83.9 (s), 69.1 (d), 68.0 (d), 49.3 (t), 34.8 (t), 15.1 (t). **IR** (neat) ν (cm<sup>-1</sup>) 3008 (br, m), 2870 (m), 2807 (m). **HRMS** by ESI calc for C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>BrO: 224.9885 (MNa<sup>+</sup>), found: 224.9887 (MNa<sup>+</sup>).

### 4-(*t*-Butyldimethylsilyloxy)-2-bromooct-1-en-7-yne (1.14)

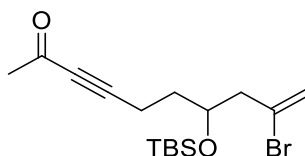


A solution of TBSCl (4.55g, 30.16 mmol) in DMF (17 mL) was added dropwise over a period of 10 min to a solution of alcohol (3.50 g, 17.24 mmol) and imidazole (2.93 g, 43.09 mmol) in DMF (33 mL) at 0 °C. The resulting solution was warmed to rt and stirred overnight. Water (20 mL) was added and the usual workup (Et<sub>2</sub>O), and purification (1% AcOEt in Hexanes) was carried out to obtain colorless oil (5.43 g, 99%).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.62 (s, 1H), 5.45 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 4.13 – 4.05 (m, 1H), 2.61 (dd, *J* = 14.0, 6.0 Hz, 1H), 2.50 (dd, *J* = 14.0, 6.5 Hz, 1H), 2.26 (td, *J* = 7.3, 2.6 Hz, 2H), 1.96 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 0.88 (s, 9H), 0.10 (s, 6H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 130.7 (s), 119.4 (t),

84.3 (s), 68.9 (d), 68.7 (d), 49.4 (t), 35.3 (t), 26.0 (q), 18.2 (s), 14.5 (t), -4.2 (q). **IR** (neat)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 3311 (m), 2928 (br, s), 1472 (m). **HRMS** by ESI calcd for C<sub>14</sub>H<sub>25</sub>BrOSi : 339.0750 (MNa<sup>+</sup>), found: 339.0750 (MNa<sup>+</sup>).

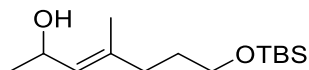
**9-Bromo-7-(*t*-butyldimethylsilyloxy)-dec-9-en-3-yn-2-one (1.15)**



A solution of anhydrous THF (2.88 mL) and compound **1.14** (0.209 g, 0.658 mmol) was cooled to -78 °C. LiHMDS (0.79 ml, 1M in THF, 0.79 mmol) was added. The solution was stirred for 30 min at -78 °C and then allowed to warm to rt. It was stirred for an additional 30 min and cooled again to -78 °C. The solution of alkyne was added dropwise to a solution of acetyl chloride (0.24 mL, 3.29 mmol) in THF (1.46 mL) cooled to -78 °C. The reaction was allowed to stir overnight while slowly warming. Then a solution of saturated NH<sub>4</sub>Cl was poured into the solution and extracted with AcOEt. The organic phase was washed successively with 1N NaOH and brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. Purification (0 to 5% AcOEt in Hexanes) was carried out to obtain colorless oil (0.055 g, 40%).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5.63 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1H), 5.46 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1H), 4.11-4.03 (m, 1H), 2.62 (ddd,  $J$  = 14.1, 5.9, 1.6 Hz, 1H), 2.51-2.41 (m, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.88-1.77 (m, 1H), 1.71-1.62 (m, 1H), 0.88 (s, 9H), 0.10 (s, 6H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  184.9 (s), 130.3 (s), 119.7 (t), 93.6 (s), 81.7 (s), 68.8 (d), 49.3 (t), 34.3 (t), 32.9 (q), 25.9 (q), 18.2 (s), 14.9 (t), -4.2 (q). **IR** (neat)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 2898 (s), 1749 (m). **HRMS** by ESI calcd for C<sub>16</sub>H<sub>27</sub>BrO<sub>2</sub>Si: 383.0837 (MNa<sup>+</sup>), found: 383.0835 (MNa<sup>+</sup>).

**(*E*)-7-(*t*-Butyldimethylsilyloxy)-4-methylhept-3-en-2-ol (1.16)**

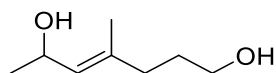


To a stirred solution of compound **1.06** (158 mg, 0.616 mmol) and cerium chloride heptahydrate (252 mg, 0.678 mmol) in methanol (6.16 mL) was added solid sodium borohydride (23 mg, 0.616 mmol)

portion-wise at 0 °C. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 30 min and at rt for another 30 min. Acetone was added to destroy the residual sodium borohydride, and the volatile material was evaporated under reduced pressure. The residue was diluted with DCM and washed with water. The separated aqueous layer was extracted with DCM, and the combined organic layers were washed with brine, dried, and concentrated under reduced pressure to give a crude product that was purified (10% AcOEt in Hexanes). A pure product **1.16** was obtained (91.1 mg, 57%).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.29-5.20 (m, 1H), 4.62-4.52 (m, 1H), 3.59 (t, *J* = 6.41 Hz, 2H), 2.05-2.00 (m, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.65-1.60 (m, 2H), 1.25-1.21 (m, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.05 (s, 6H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 137.6 (s), 129.2 (d), 64.9 (d), 62.9 (t), 35.8 (t), 31.0 (t), 26.1 (q), 23.8 (q), 18.5 (s), 16.6 (q), -5.1 (q). **IR** (neat) ν (cm<sup>-1</sup>) 3341 (br, m), 2928 (br, s), 1472 (m), 1463 (m). **HRMS** by ESI calcd for C<sub>14</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub>Si: 281.1907 (MNa<sup>+</sup>), found: 281.1904 (MNa<sup>+</sup>).

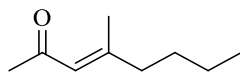
#### (*E*)-4-Methylhept-4-ene-1,6-diol (**1.17**)



To a stirred solution of **1.17** (91.1 mg, 0.352 mmol) in THF (1.76 mL), was added a TBAF solution (1.0M in THF, 0.42 mL, 0.42 mmol) at rt. Water was added. The usual workup (AcOEt), washing (brine) and purification (60 to 90% AcOEt in Hexanes) gave colorless oil (31.1 mg, 61%).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.25 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.58 (dq, *J* = 8.5, 6.2 Hz, 1H), 3.64 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.10-2.04 (m, 2H), 1.69 (m, 5H), 1.23 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 137.3 (s), 129.5 (d), 64.9 (d), 62.7 (t), 35.8 (t), 30.7 (t), 23.8 (q), 16.5 (q). **IR** (neat) ν (cm<sup>-1</sup>) 3311 (br, s), 2921 (s), 1447 (m). **HRMS** by ESI calcd for C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>: 167.1043 (MNa<sup>+</sup>), found: 167.1044 (MNa<sup>+</sup>).

#### 4-Methyloct-3-en-2-one (1.21)



To a solution of  $\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2$  (0.372 g, 1.272 mmol) in DCM (28.9 mL) was added  $\text{Me}_3\text{Al}$  (8.70 mL, 2.0 M in Toluene, 17.35 mmol; USE CAUTION: PYROPHORIC) by syringe. The resulting solution was cooled to  $-23\text{ }^\circ\text{C}$  (dry ice/acetone bath) and  $\text{H}_2\text{O}$  (0.16 mL, 8.67 mmol) was added by syringe drop-wise (reaction is extremely vigorous). After stirring for 10 min, hex-1-yne (0.475 g, 5.783 mmol) was added. After the mixture was allowed to stir for 10 min, acetyl chloride (2.06 mL, 28.91 mmol) was added. The mixture was then allowed to stir for an additional 10 min at  $-23\text{ }^\circ\text{C}$  and warm to rt and stir for an additional 10 min. The reaction was quenched by the drop-wise addition of a saturated aqueous solution of  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (reaction is vigorous, use vent needle) until gas evolution ceases. The mixture was transferred to a separatory funnel and the layers separated. The aqueous layer was washed with DCM. The combined organic layers were dried over  $\text{MgSO}_4$  and concentrated. The crude product was purified with a silica gel chromatography to give the pure desired product **1.21** as a mixture of isomers ( $E : Z = 2.75:1$ ) (0.571 g, 70% yield).

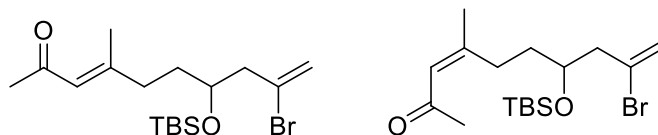
##### ***E* isomer :**

**$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.06 (d,  $J = 1.4\text{ Hz}$ , 1H), 2.17 (s, 3H), 2.14-2.09 (m, 2H) (under the peak at 2.12), 2.12 (d,  $J = 1.3\text{ Hz}$ , 3H), 1.39 (m, 4H), 0.92 (t,  $J = 7.2\text{ Hz}$ , 3H). Spectroscopic data are in agreement with those reported in the literature.<sup>44</sup>

##### ***Z* isomer :**

**$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.06 (d,  $J = 1.4\text{ Hz}$ , 1H), 2.15 (s, 3H), 2.14-2.09 (m, 2H) (under the peak at 2.12), 1.87 (d,  $J = 1.3\text{ Hz}$ , 3H), 1.39 (m, 4H), 0.92 (t,  $J = 7.2\text{ Hz}$ , 3H). Spectroscopic data are in agreement with those reported in the literature.<sup>44</sup>

**(*E*)-9-Bromo-7-(*t*-butyldimethylsilyloxy)-4-methyldeca-3,9-dien-2-one (1.02a) and (*Z*)-9-bromo-7-(*t*-butyldimethylsilyloxy)-4-methyldeca-3,9-dien-2-one (1.02b)**



Compound **1.02a/1.02b** (0.475 g, 5.783 mmol) was treated per the previous procedure ( $\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2$  (0.372 g, 1.272 mmol),  $\text{Me}_3\text{Al}$  (8.70 mL, 2.0 M in Toluene, 17.35 mmol),  $\text{H}_2\text{O}$  (0.16 mL, 8.67 mmol), acetyl chloride (2.06 mL, 28.91 mmol) and DCM (28.9 mL)) to afford 0.571 g of the desired product **1.02a/1.02b** (70%).

***E* isomer :**

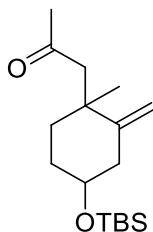
**$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.07 (s, 1H), 5.62 (s, 1H), 5.46 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 4.04 – 3.96 (m, 1H), 2.60 (dd,  $J = 14.1, 6.3$  Hz, 1H), 2.49 (dd,  $J = 14.1, 6.2$  Hz, 1H), 2.22 – 2.09 (m, 2H) (under the peaks at 2.18 and 2.13), 2.18 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.77-1.54 (m, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.08 (s, 6H).  **$^{13}\text{C}$  NMR** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  198.9 (s), 158.4 (s), 130.9 (s), 123.7 (d), 119.3 (t), 69.5 (d), 49.4 (t), 36.6 (t), 34.5 (t), 31.9 (q), 26.0 (q), 19.5 (q), 18.2 (s), -4.2 (q).

***Z* isomer :**  **$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.06 (s, 1H), 5.65 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 5.44 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 4.03 (tt,  $J = 5.8, 5.8$  Hz, 1H), 2.71 (td,  $J = 11.4, 5.8$  Hz, 1H), 2.59 (d,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 2.52 (td,  $J = 11.3, 5.2$  Hz, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.87 (d,  $J = 1.3$  Hz, 3H), 1.73 – 1.52 (m, 1H), 0.89 (s, 9H), 0.09 (s, 5H).  **$^{13}\text{C}$  NMR** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  198.1 (s), 159.1 (s), 131.4 (s), 124.3 (d), 119.4 (t), 69.9 (d), 49.1 (t), 34.9 (t), 31.9 (q), 29.3 (t), 26.0 (q), 25.5 (q), 18.2 (s), -4.3 (q).

***E* and *Z* isomer:**

**IR** (neat)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 2932 (s), 1691 (s), 1616 (s), 1469 (m). **HRMS** by ESI for calcd  $\text{C}_{17}\text{H}_{31}\text{BrO}_2\text{Si}$ : 397.1169 ( $\text{MNa}^+$ ), found: 397.1173 ( $\text{MNa}^+$ ).

**1-(4-(*t*-Butyldimethylsilyloxy)-1-methyl-2-methylenecyclohexyl)-propan-2-one (1.23/1.24)**



A solution of **1.02** (0.136 g, 0.362 mmol) in benzene (12.08 mL) was heated under reflux for 30 min. After that was added a solution of TBTH (0.195 mL, 0.725 mmol) and AIBN (0.006 g, 10 mol %, 0.036 mmol) in benzene (12.08 mL) over a period of 1 h. The reaction mixture was further heated to reflux for an additional 16 h. Solvents were evaporated under reduced pressure to give yellow oil which was chromatographed on silica gel (hexane flush for  $T_{in}$ , and 10% AcOEt in hexane) to give two diastereomers of the desired product **1.23** and **1.24** in a 2:1 ratio, but the spectroscopic data doesn't allow us to determine which one is the major isomer.

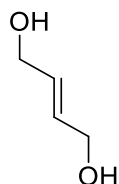
**1.23:**  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.82 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 3.62-3.52 (m, 1H), 2.57 (ABq,  $J_{AB} = 13.5$  Hz, 2H), 2.43 (ddd,  $J = 13.1, 5.0, 1.7$  Hz, 1H), 2.34-2.25 (m, 1H) (under the peak at 2.29), 2.08 (s, 3H), 1.69-1.52 (m, 2H), 1.30-1.17 (m, 2H), 1.15 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.06 (s, 6H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  208.6 (s), 150.9 (s), 110.2 (t), 72.4 (d), 50.6 (t), 43.1 (t), 38.7 (s), 37.8 (t), 32.3 (q), 32.0 (t), 26.0 (q), 25.1 (q), 18.3 (s), -4.5 (q).

**1.24:**  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.72 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1H), 4.65 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1H), 3.82-3.75 (m, 1H), 2.56 (ABq,  $J_{AB} = 14.3$  Hz, 2H), 2.41-2.21 (m, 2H) (under the peak at 2.41), 2.13 (s, 3H), 1.78-1.68 (m, 2H), 1.64-1.53 (m, 1H), 1.45-1.33 (m, 1H), 1.19 (s, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.04 (s, 6H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  208.6 (s), 151.0 (s), 109.2 (t), 70.3 (d), 51.9 (t), 42.0 (t), 38.9 (s), 35.0 (t), 32.6 (q), 30.9 (t), 26.0 (q), 24.7 (q), 18.3 (s), -4.6 (q).

**1.23 and 1.24:** IR (neat)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 2928 (s), 1752 (w), 1478 (s). HRMS by ESI for calcd  $\text{C}_{17}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{Si}$ : 319.2064 (MNa<sup>+</sup>), found: 319.2069 (MNa<sup>+</sup>).



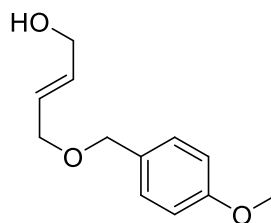
**(E)-But-2-ene-1,4-diol (2.06)**



A solution of but-2-yne-1,4-diol (440 mg, 5.11 mmol, 1 eq.) in THF (5.1 mL) was added dropwise to a suspension of  $\text{LiAlH}_4$  (233 mg, 6.13 mmol, 1.2 eq.) in THF (12.8 mL) at 0 °C and the resulting reaction mixture was stirred at rt for 64 h. Upon completion, the reaction mixture was cooled to 0 °C and was carefully hydrolyzed by using standard procedure (0.23 mL  $\text{H}_2\text{O}$  + 0.23 mL of 3 M NaOH + 0.69 mL  $\text{H}_2\text{O}$ ). Then the stirring was continued at rt for 30 min after adding the anhydrous  $\text{MgSO}_4$  for drying. The resulting solid was filtered and rinsed with DCM and the filtrate was concentrated under reduced pressure to provide the diol **2.06** (381 mg, 85%).

**$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.92-5.89 (m, 2H), 4.19-4.18 (m, 4H), 1.43 (s, 2H). Spectroscopic data are in agreement with those reported in the literature.<sup>45</sup>

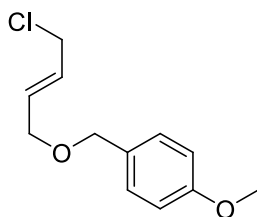
**(E)-4-(4-Methoxybenzyloxy)-but-2-en-1-ol (2.07)**



To a solution of **2.06** (5.85 g, 66.39 mmol) in dry THF (170 mL) was added sodium hydride (60%, 3.19 g, 79.67 mmol) at 0 °C. The reaction mixture was then stirred at rt for 30 min after which it was again cooled to 0 °C. To this was added slowly PMBCl (10.8 mL, 79.67 mmol) and TBAI (12.26 g, 33.20 mmol) with further stirring for 36 h at the same temperature. The reaction mixture became yellow. The reaction mixture was quenched with addition of cold water at 0 °C. The two phases were separated, and the aqueous phase was extracted with AcOEt. The combined organic layers were washed with water (3x), brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated. Crude yellow oil was obtained and purified (5 to 50% AcOEt in Hexanes) to yield a purified compound **2.07** (7.32 g, 53 %).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.27 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.88 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 5.97 – 5.79 (m, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.21 – 4.12 (m, 2H), 4.06 – 3.97 (m, 2H), 3.81 (s, 3H). Spectroscopic data are in agreement with those reported in the literature.<sup>46</sup>

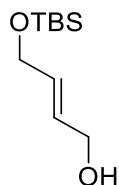
**(*E*)-1-((4-Chlorobut-2-enyloxy)-methyl)-4-methoxybenzene (2.08)**



Thionyl chloride (0.42 mL, 5.68 mmol, 1.1 equiv) was added dropwise to a cooled solution of **2.07** (1.08 g, 5.16 mmol, 1.0 equiv.) and pyridine (0.92 mL, 11.35 mmol, 2.2 equiv) in THF (57 mL) at -78 °C. The resultant heterogeneous reaction mixture was warmed to 0 °C and stirred at that temperature for 2 h. Then the excess thionyl chloride was quenched by the addition of water. The aqueous layer was extracted with AcOEt and the organic layer was washed sequentially with water and brine. The organic layer was dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and the dried solution was concentrated (0.909 g, 78%).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.27 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.89 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.94-5.85 (m, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.08-4.06 (m, 2H), 4.03-4.01 (m, 2H), 3.81 (s, 3H). Spectroscopic data are in agreement with those reported in the literature.<sup>47</sup>

**(*E*)-4-(*t*-Butyldimethylsilyloxy)-but-2-en-1-ol (2.20)**

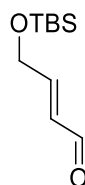


To a stirred solution of NaH (0.91 g, 22.70 mmol, 60% dispersion in oil) in dry THF (20 mL) was added dropwise a solution of **2.06** (2.00 g, 22.7 mmol) in dry THF (12 mL). This was stirred for 45 min after which time TBSCl (3.42 g, 22.7 mmol) in THF (3 mL) was added in one portion and allowed to stir for

a further 24h. Et<sub>2</sub>O was added, and the solution washed with 10% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> and brine. The aqueous layers were extracted with Et<sub>2</sub>O and the organic layers combined, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure to obtain a clear liquid which was purified (10 – 20% AcOEt in Hexanes) to yield the desired compound **2.20** as clear oil (4.20 g, 91%)

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.95-5.78 (m, 2H), 4.25-4.16 (m, 4H), 0.94 (s, 9H), 0.10 (s, 6H). Spectroscopic data are in agreement with those reported in the literature.<sup>48</sup>

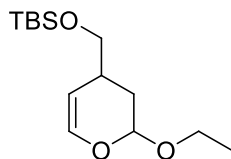
**(E)-4-(*t*-Butyldimethylsilyloxy)-but-2-enal (2.21)**



To a solution of Dess-Martin Periodinane (0.66 g, 1.56 mmol) dissolved in DCM (11.4 mL) was added a solution of compound **2.20** (0.300 g, 1.48 mmol) in DCM (0.42 mL). After stirring for 2 h, the reaction was quenched by the addition of aqueous saturated NaHCO<sub>3</sub> and saturated Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> solution. After stirring for another 15 min, the layers were separated, and the aqueous layer was extracted with DCM. The combined organic extracts were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated. The residue was purified (5% AcOEt in Hexanes) to afford aldehyde **2.21** (0.2655 g, 89%) as colorless oil.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.61 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.88 (dt, *J* = 15.5, 3.3 Hz, 1H), 6.40 (ddt, *J* = 15.5, 8.0, 2.2 Hz, 1H), 4.45 (dd, *J* = 3.3, 2.2 Hz, 1H), 0.92 (s, 9H), 0.14 (s, 6H). Spectroscopic data are in agreement with those reported in the literature.<sup>49</sup>

**2-Ethoxy-4-((*t*-butyl-dimethylsilyloxy)-methyl)-3,4-dihydro-2H-pyran (2.22)**

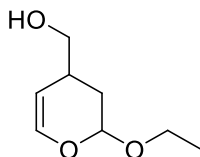


Compound **2.21** (1.66 g, 9.18 mmol) was dissolved in EVE (138 mL). The solution was degassed with argon for 15 min. Yb(fod)<sub>3</sub> (0.528 g, 0.497 mmol, 0.06 eq.) was added to the solution and the mixture

was stirred overnight. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the crude material was purified (1% AcOEt in Hexanes) to afford a pure product **2.22** (2.17 g, 96%).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.28 (dd,  $J$  = 6.2, 2.1 Hz, 1H), 4.94 (dd,  $J$  = 7.7, 2.3 Hz, 1H), 4.66 (ddd,  $J$  = 6.2, 2.8, 1.1 Hz, 1H), 3.90 (dq,  $J$  = 9.5, 7.1 Hz, 1H), 3.62-3.46 (m, 3H), 2.55-2.37 (m, 1H), 2.03 (dddd,  $J$  = 13.3, 6.5, 2.3, 1.1 Hz, 1H), 1.61 (ddd,  $J$  = 13.3, 8.6, 7.7 Hz, 1H), 1.23 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H), 0.89 (s, 8H), 0.04 (s, 6H). Spectroscopic data are in agreement with those reported in the literature.<sup>50</sup>

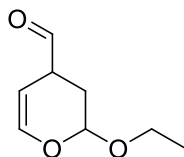
### 2-Ethoxy-4-((hydroxy)-methyl)-3,4-dihydro-2H-pyran (**2.23**)



To a solution of compound **2.22** (2.17 g, 7.96 mmol) in THF (27 mL) was added TBAF (1 M solution in THF, 15.9 mL, 15.9 mmol), and the mixture was stirred for 16 h. The reaction mixture was quenched with water and the usual workup (AcOEt) and purification (35% AcOEt in Hexanes) were carried out to afford a purified compound **2.23** (1.18 g, 93%).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.33 (dd,  $J$  = 6.4, 2.0 Hz, 1H), 5.00 (dd,  $J$  = 4.8, 2.9 Hz, 1H), 4.75 (dd,  $J$  = 6.4, 3.6 Hz, 1H), 3.89 (dq,  $J$  = 9.4, 7.1 Hz, 1H), 3.66-3.50 (m, 3H), 2.86 (s, 1H), 2.51-2.35 (m, 1H), 2.14 (ddd,  $J$  = 14.0, 7.7, 2.9 Hz, 1H), 1.81 (ddd,  $J$  = 14.0, 4.8, 4.8 Hz, 1H), 1.23 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  141.9 (d), 102.7 (d), 96.5 (d), 66.7 (t), 64.2 (t), 32.1 (d), 31.5 (t), 15.1 (q). **IR** (neat)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 3362 (br, s), 3060 (w), 2929 (br, s), 1645 (s), 1441 (m). **HRMS** by ESI for calcd C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>: 181.0835 (MNa<sup>+</sup>), found: 181.0842 (MNa<sup>+</sup>).

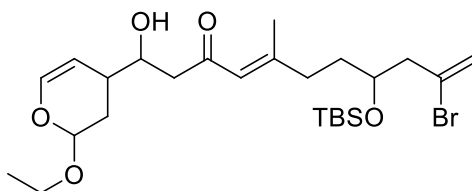
## 2-Ethoxy-3,4-dihydro-2H-pyran-4-carbaldehyde (2.24)



Compound **2.23** (100 mg, 0.63 mmol) was dissolved in ethyl acetate (4.52 mL), and IBX (531 mg, 1.90 mmol) was added. The resulting suspension is allowed to heat to reflux in open atmosphere. After 4 h (TLC monitoring), the reaction was cooled to rt and filtered through a medium glass frit. The filter cake was washed with ethyl acetate, and the combined filtrates were concentrated to yield (93 mg, 94% yield) of aldehyde **2.24**. (Caution: the product decomposes rapidly).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.62 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.39 (dd, *J* = 6.4, 1.7 Hz, 1H), 5.08 (dd, *J* = 3.3, 2.3 Hz, 1H), 4.98 (ddd, *J* = 6.4, 4.9, 1.4 Hz, 1H), 3.78 (dq, *J* = 9.5, 7.1 Hz, 1H), 3.52 (dq, *J* = 9.5, 7.1 Hz, 1H), 2.79-2.75 (m, 1H), 2.34-2.29 (m, 1H), 2.11-2.04 (m, 1H), 1.16 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **<sup>13</sup>C NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 202.5 (d), 142.5 (d), 98.0 (d), 95.5 (d), 63.7 (t), 41.0 (d), 28.4 (t), 15.2 (q). **IR** (neat) ν (cm<sup>-1</sup>) 2976 (m), 1720 (s), 1441 (w). No HRMS was taken because the product is too unstable.

## (*E*)-10-Bromo-8-(*t*-butyldimethylsilyloxy)-1-(2-ethoxy-3,4-dihydro-2H-pyran-4-yl)-1-hydroxy-5-methylundeca-4,10-dien-3-one (2.16)

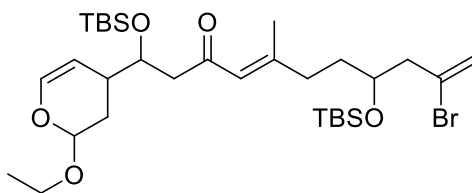


To a solution of LDA [prepared by dropwise addition of *n*-BuLi (0.68 mL, 1.59 mmol) to a solution of DIPA (0.22 mL, 1.60 mmol) in dry THF (2.14 mL) at 0 °C] at -78 °C was added compound **1.02** (0.574 g, 1.529 mmol) in dry THF (1.07 mL) via cannula. The reaction was allowed to stir at -78 °C for 30 min. Compound **2.24** (0.167 g, 1.07 mmol) in dry THF (1.07 mL) was then added via cannula, and the mixture was allowed to stir at -78 °C for 3h. The reaction was quenched by the addition of a saturated aqueous

NH<sub>4</sub>Cl solution and allowed to warm to rt. Usual extraction (AcOEt) and purification (10% AcOEt in Hexanes) afforded the desired product **2.16** (0.354 g, 62% corrected yield).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.32 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.61 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 5.42 (dd, *J* = 6.6, 1.5 Hz, 1H), 4.95 (dd, *J* = 6.2, 2.4 Hz, 1H), [4.80 (dd, *J* = 6.4, 3.2 Hz), 4.64 (dt, *J* = 6.4, 3.1 Hz)] (1H), 4.05-3.82 (m, 3H), 3.62-3.51 (m, 1H), 2.62-2.55 (m, 3H), 2.52-2.45 (m, 1H), 2.43-2.37 (m, 1H), 2.22-2.04 (m, 1H) (under the peak at 2.13), 2.13 (s, 3H), 1.96-1.83 (m, 2H), 1.78-1.49 (m, 3H), 1.22 (t, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.07 (s, 6H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (201.0, 200.6, 200.3, 199.9) (s), (160.6, 160.2, 160.1) (s), (142.5, 142.1) (d), (131.3, 130.8) (s), (124.1, 124.4, 123.4, 123.4) (d), (119.4, 119.3) (t), (101.9, 101.1) (d), (98.1, 97.3, 97.3) (d), (71.4, 70.1, 69.9, 69.5) (d), (64.3, 64.3) (t), (49.3, 49.1) (t), (47.8, 47.7, 47.6, 47.5) (t), (35.8, 35.7, 35.3, 35.3) (d), (34.9, 34.4) (t), 31.6 (t), (29.6, 29.3) (t), (26.0, 25.9, 25.9, 25.7) (q), 19.9 (q), (18.2, 18.2) (s), (15.2, 15.1) (q), (-4.2, -4.3, -4.3, -4.4) (q). **IR** (neat)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 3462 (m), 2928 (s), 1739 (m), 1680 (s), 1613 (s). **HRMS** by ESI for calcd C<sub>25</sub>H<sub>43</sub>BrO<sub>5</sub>Si: 555.1939 (MNa<sup>+</sup>), found 555.1946 (MNa<sup>+</sup>).

**(*E*)-10-Bromo-1,8-bis(*t*-butyldimethylsilyloxy)-1-(2-ethoxy-3,4-dihydro-2H-pyran-4-yl)-1-hydroxy-5-methylundeca-4,10-dien-3-one (2.25)**

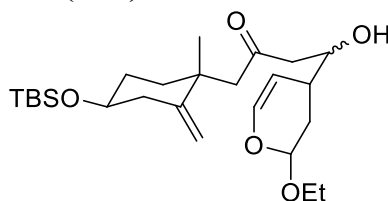


For 10 min at 0°C, a solution of TBSCl (99 mg, 0.66 mmol) in DMF (0.35 mL) was added dropwise to a solution of compound **2.16** (200 mg, 0.38 mmol) and imidazole (64 mg, 0.94 mmol) in DMF (0.54 mL). The solution was allowed to warm to rt and stirred for 5h. Water was added, and usual workup (Et<sub>2</sub>O, H<sub>2</sub>O) and purification (3% AcOEt in Hexanes) were done to afford a mix of diastereomers (112 mg, 46%).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.33 – 6.28 (m, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.62 (s, 1H), 5.46 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 4.90 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), [4.66 (d, *J* = 6.3 Hz), 4.53 (d, *J* = 6.3 Hz)] (1H), 4.25 – 4.23 (m, 1H), 4.02 – 3.91 (m, 2H), 3.62 – 3.55 (m, 1H), 2.63 – 2.45 (m, 5H), 2.18 – 2.12 (m, 5H), 1.92 – 1.87 (m, 1H), 1.73 – 1.58 (m, 3H), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.85 (s, 9H), 0.09 – 0.01 (m, 12H). **<sup>13</sup>C NMR** (75

MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (201.3, 200.9, 199.7, 199.5) (s), (158.9, 158.6) (s), (142.7, 142.5) (d), 130.9 (s), (124.4, 124.1) (d), 119.4 (t), (102.6, 102.3) (d), (100.0, 99.8) (d), (71.4, 70.8) (d), (69.6, 69.2) (d), (64.6, 64.6) (t), (49.4, 48.8, 47.8) (t), (44.3, 39.1) (t), (38.3, 38.2) (d), 36.7 (t), (34.8, 34.5) (t), (30.3, 30.1, 29.9, 29.2) (t), (26.0, 25.8, 25.4) (q), (21.2, 20.8, 19.7, 19.7) (q), (18.2, 18.1) (s), (15.4, 14.4, 14.3) (q), (-4.2, -4.4, -4.4, -4.5, -4.6) (q). **IR** (neat)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 2931 (s), 2857 (s), 1687 (m), 1617 (s), 1470 (m). **HRMS** by ESI for calcd C<sub>31</sub>H<sub>57</sub>BrO<sub>5</sub>Si<sub>2</sub>: 669.2805 (MNa<sup>+</sup>), found: 669.2787 (MNa<sup>+</sup>).

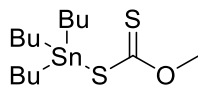
**1-((1R,4S)-4-(*t*-butyldimethylsilyloxy)-1-methyl-2-methylenecyclohexyl)-4-(2-ethoxy-3,4-dihydro-2H-pyran-4-yl)-4-hydroxybutan-2-one (2.28)**



A solution of **2.16** (200 mg, 0.38 mmol) in distilled benzene (12.5 mL) was heated under reflux to which was slowly added a solution of TBTH (0.40 mL, 1.50 mmol), AIBN (6.2 mg, 0.04 mmol) in benzene (12.5 mL) over a period of 1 h. The reaction mixture was further refluxed for an additional 16 h. The solution was evaporated under reduced pressure to give a yellow oil which was chromatographed on silica gel (0 – 10% AcOEt in hexanes) to give compound **2.28** (153 mg, 90%).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.34-6.30 (m, 1H), 5.00-4.93 (m, 1H), 4.81-4.61 (m, 3H), 3.95-3.51 (m, 4H), 2.75-2.05 (m, 7H), 1.78-1.52 (m, 4H), 1.42-1.13 (m, 8H), 0.88-0.85 (m, 9H), 0.05-0.02 (m, 6H) **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (210.8, 210.7) (s), (150.8, 150.7) (s), (142.5, 142.2) (d), (110.3, 110.3, 109.4, 109.2) (t), (101.8, 100.8) (d), (97.9, 97.0) (d), 72.4 (d), (71.1, 70.3, 70.0, 69.8) (d), (64.3, 64.3) (t), (51.8, 51.8) (t), (50.5, 50.2) (t), (48.8, 48.6, 48.4, 48.3) (t), (39.0, 38.9, 38.8) (s), (38.0, 37.7) (t), (35.6, 35.5, 35.0) (d), (34.9, 34.8) (t), (31.9, 31.5, 30.9, 30.8) (t), (26.0, 25.9) (q), (25.2, 25.1, 24.9, 24.8) (q), (18.3, 18.2, 17.6, 17.5, 17.4) (s), (15.2, 15.1) (q), (-4.4, -4.5, -4.6) (q). **IR** (neat)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 2930 (s), 2856 (s), 1722 (s), 1685 (s), 1614 (s). **HRMS** were unable to detect the desired product.

***O*-methyl-*S*-tributylstannyl carbonodithioate (2.35)**



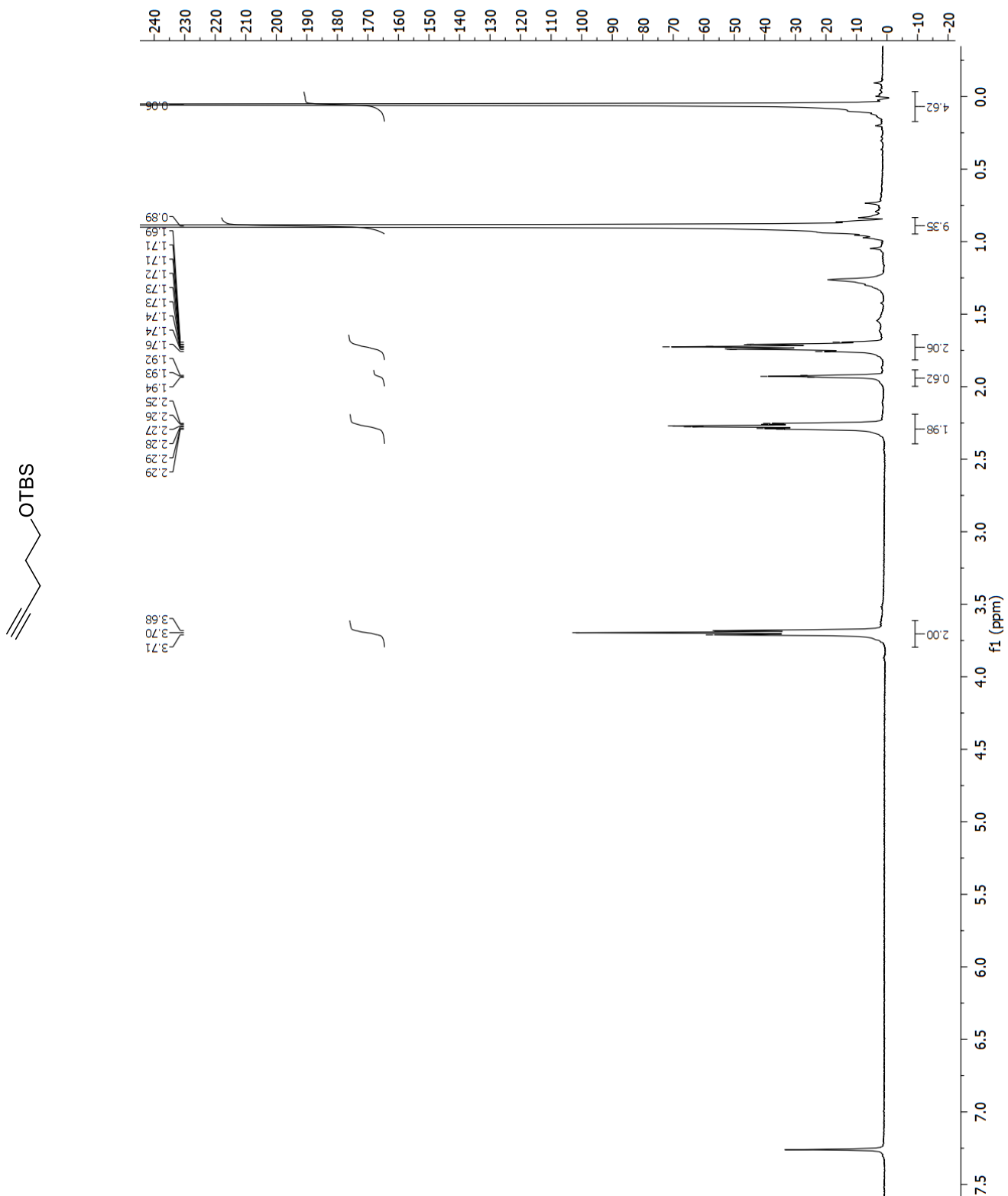
Compound **2.35** was prepared by stirring methanol (0.94 mL, 23.21 mmol), potassium hydroxide (1.30 g, 23.21 mmol), and carbon disulfide (1.67 mL, 27.85 mmol) at rt for 4 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure to obtain pale yellow oil. It was then dissolved in MeOH (16 mL), and TBTC was added (4.22 mL, 0.67 equiv, 15.55 mmol). The reaction mixture was allowed to stir overnight. It was filtered through a Celite® pad and solvents were evaporated under reduced pressure. A green liquid was obtained (2.11 g, 70%).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 4.06 (s, 3H), 1.66-1.51 (m, 6H), 1.41-1.26 (m, 12H), 0.91 (t, *J* = 7.3 Hz, 9H). Spectroscopic data are in agreement with those reported in the literature.<sup>51</sup>

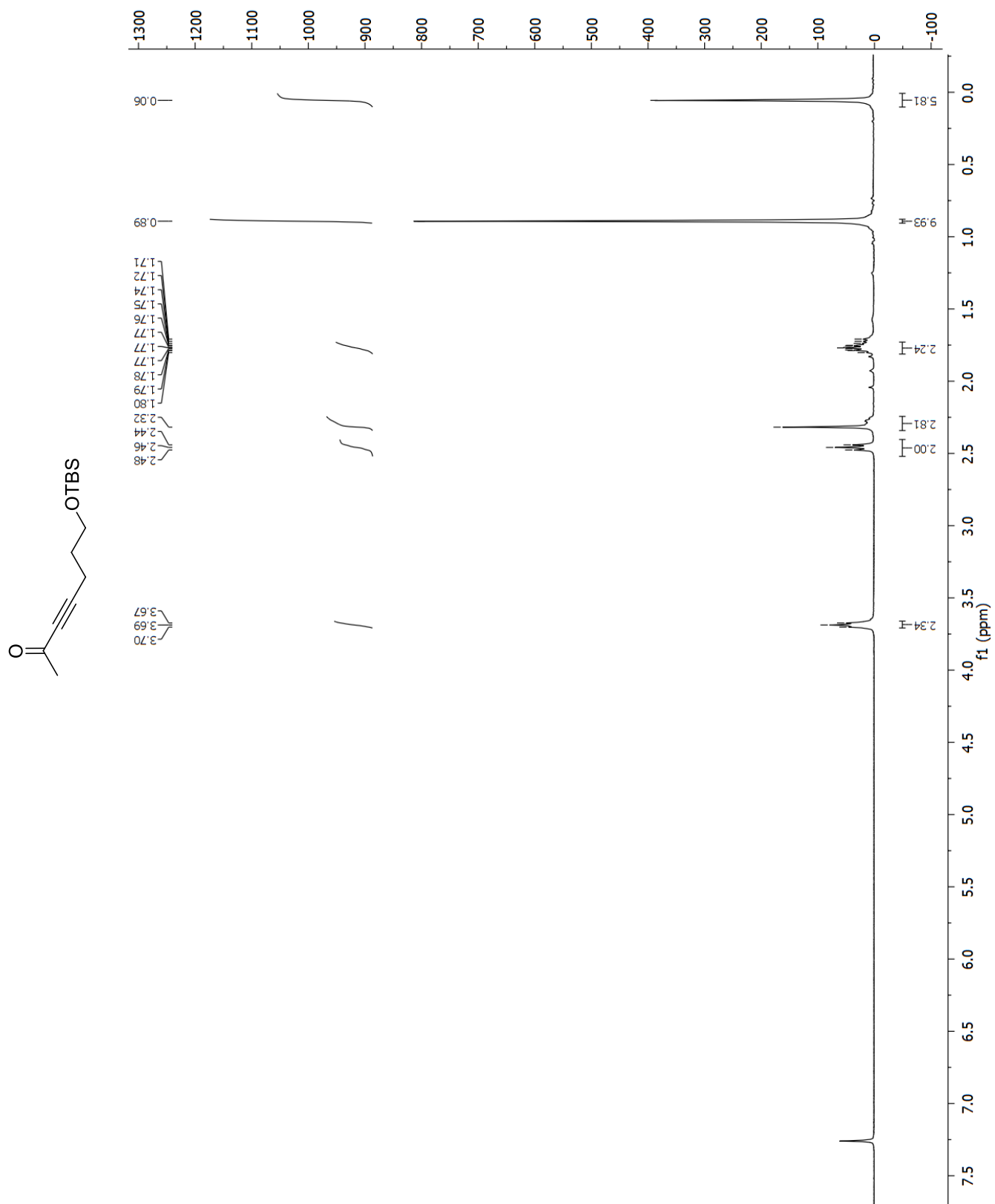


## ANNEXE 2 : SPECTRES DE RÉSONANCE MAGNÉTIQUE NUCLÉAIRE DES PROTONS

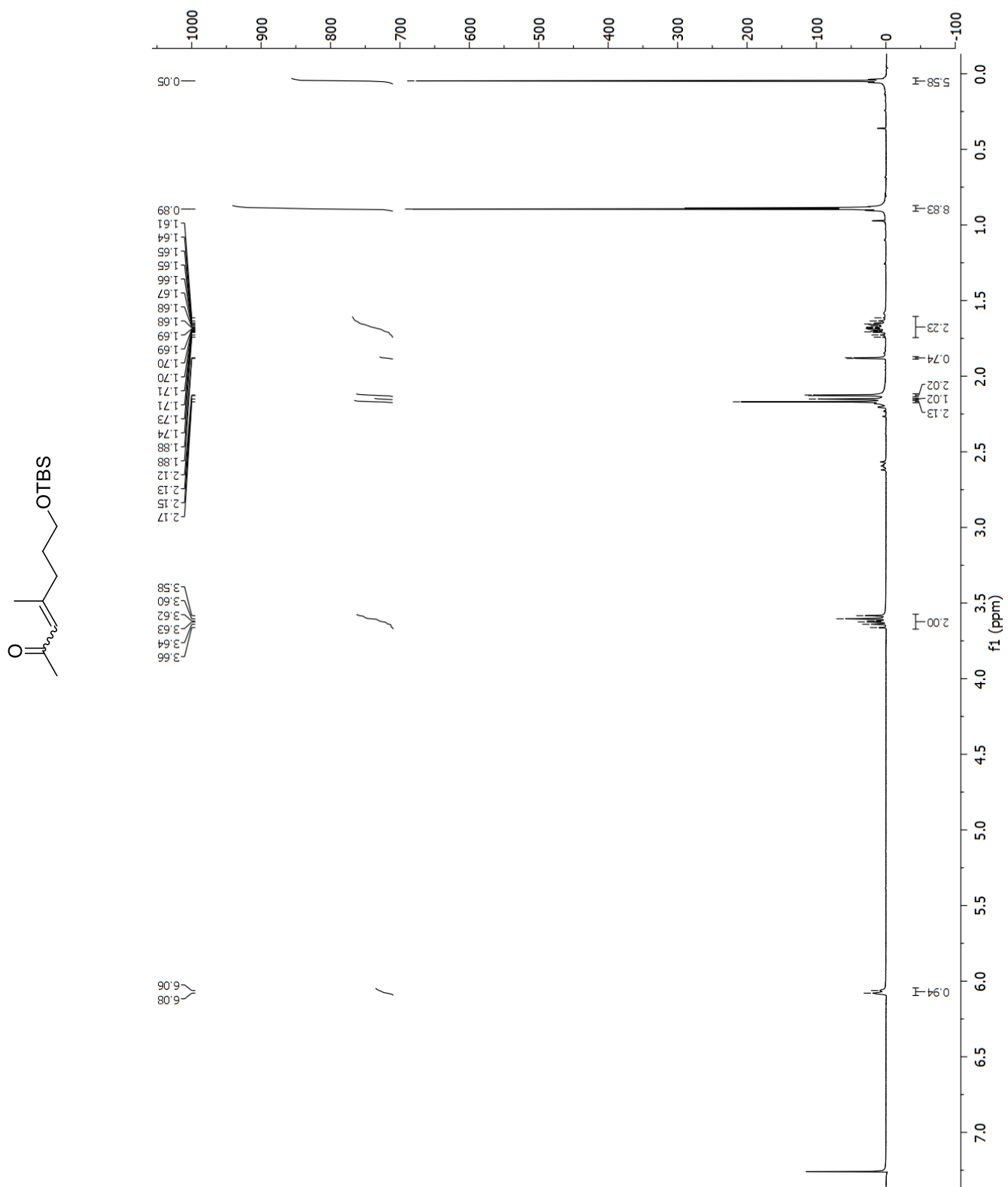
<sup>1</sup>H NMR of 1-(t-butyltrimethylsilyloxy)-pent-4-yne (**1.04**)



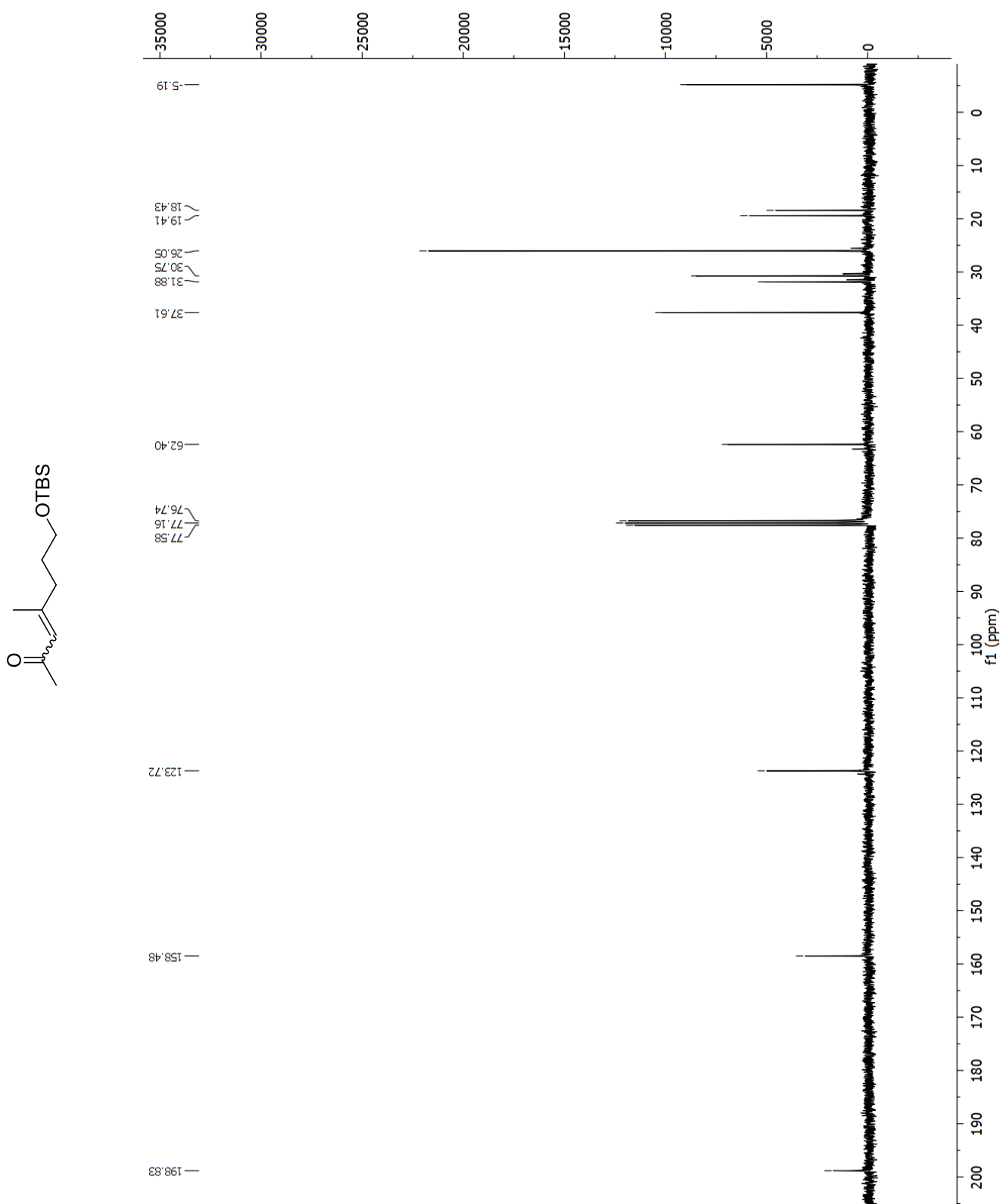
<sup>1</sup>H NMR of 7-(*t*-butyldimethylsilyloxy)hept-3-yn-2-one (**1.05**)



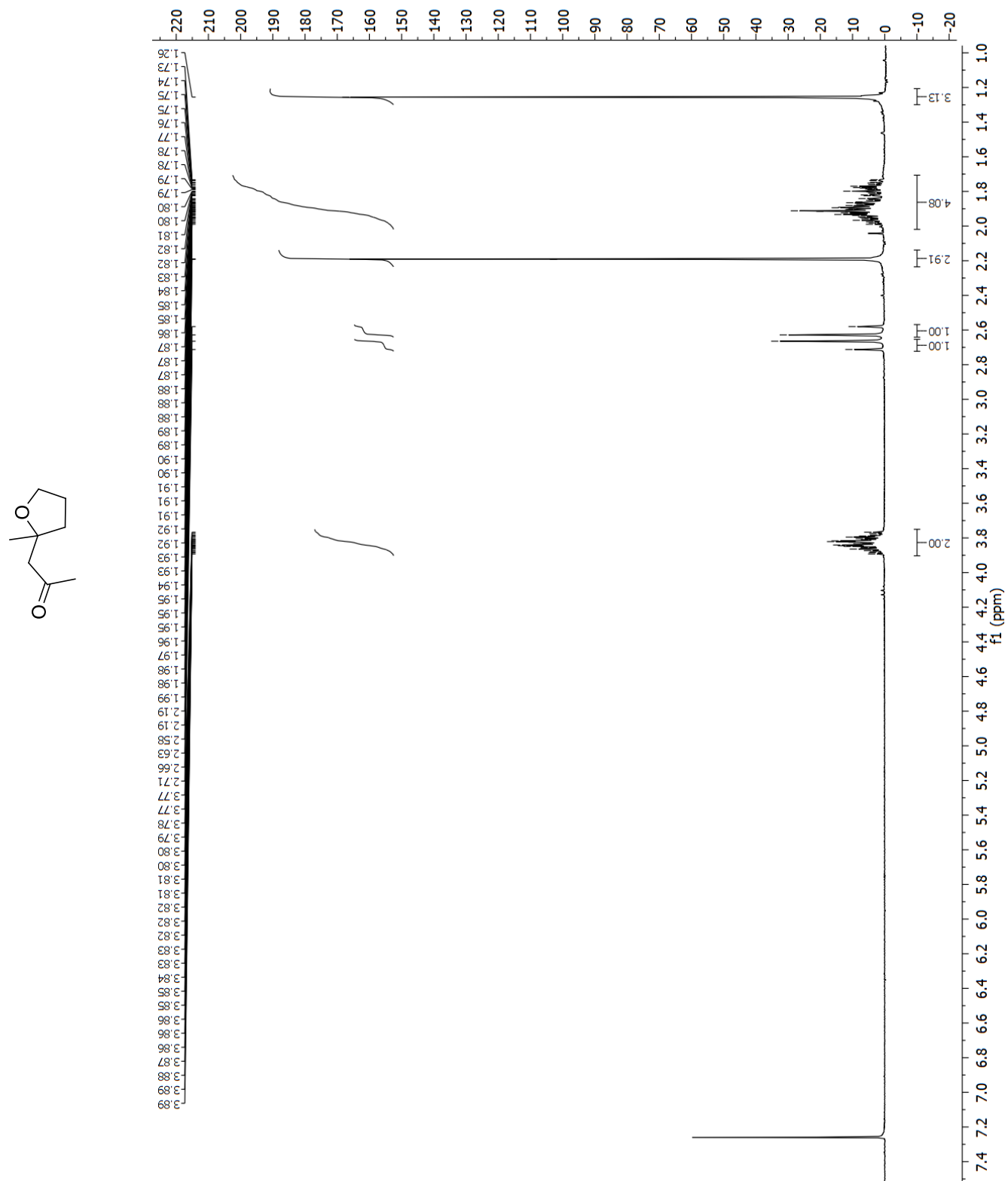
$^1\text{H}$  NMR of 7-(*t*-butyldimethylsilyloxy)-4-methylhept-3-en-2-one (**1.06**)



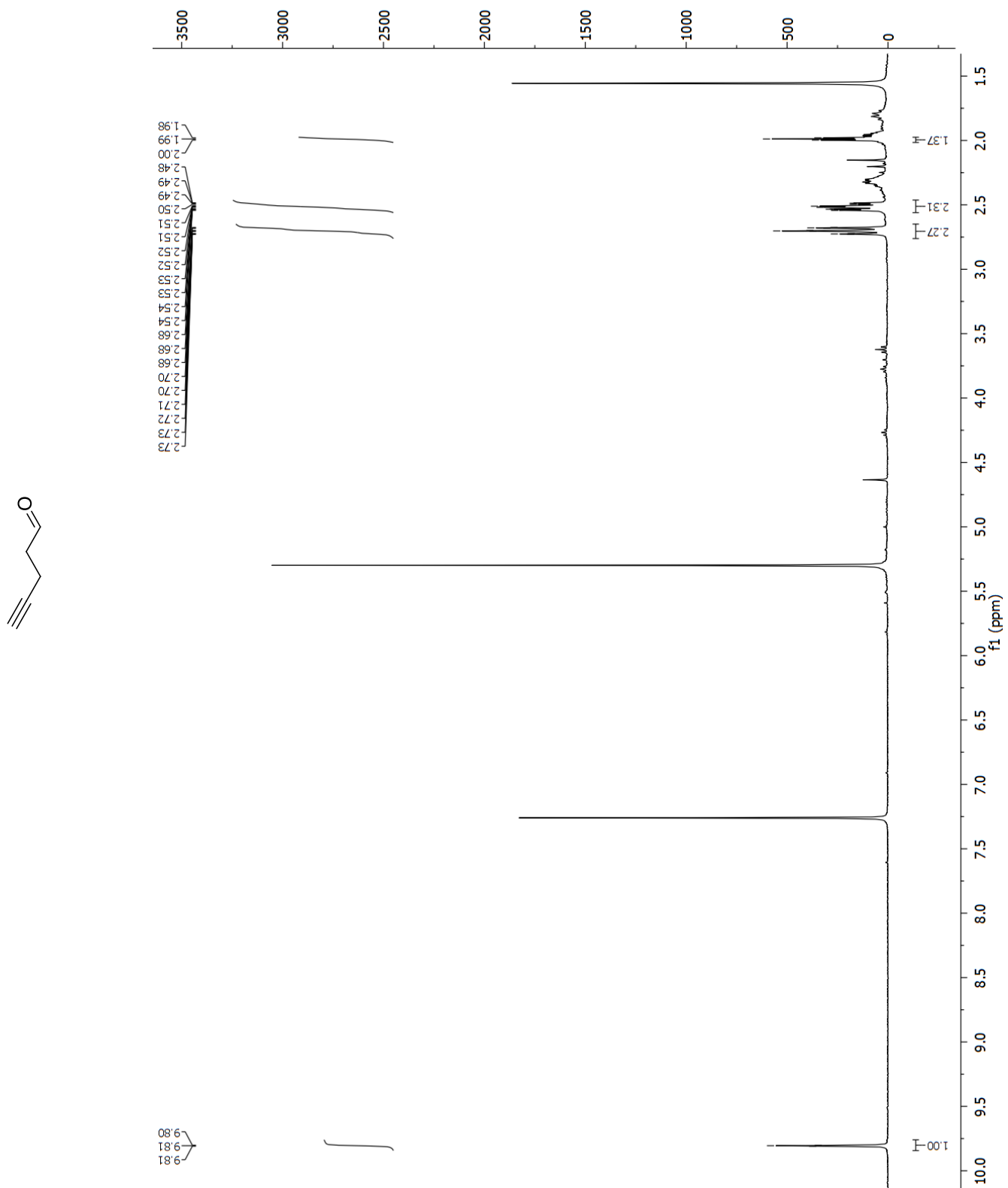
$^{13}\text{C}$  NMR of 7-(*t*-butyldimethylsilyloxy)-4-methylhept-3-en-2-one (**1.06**)



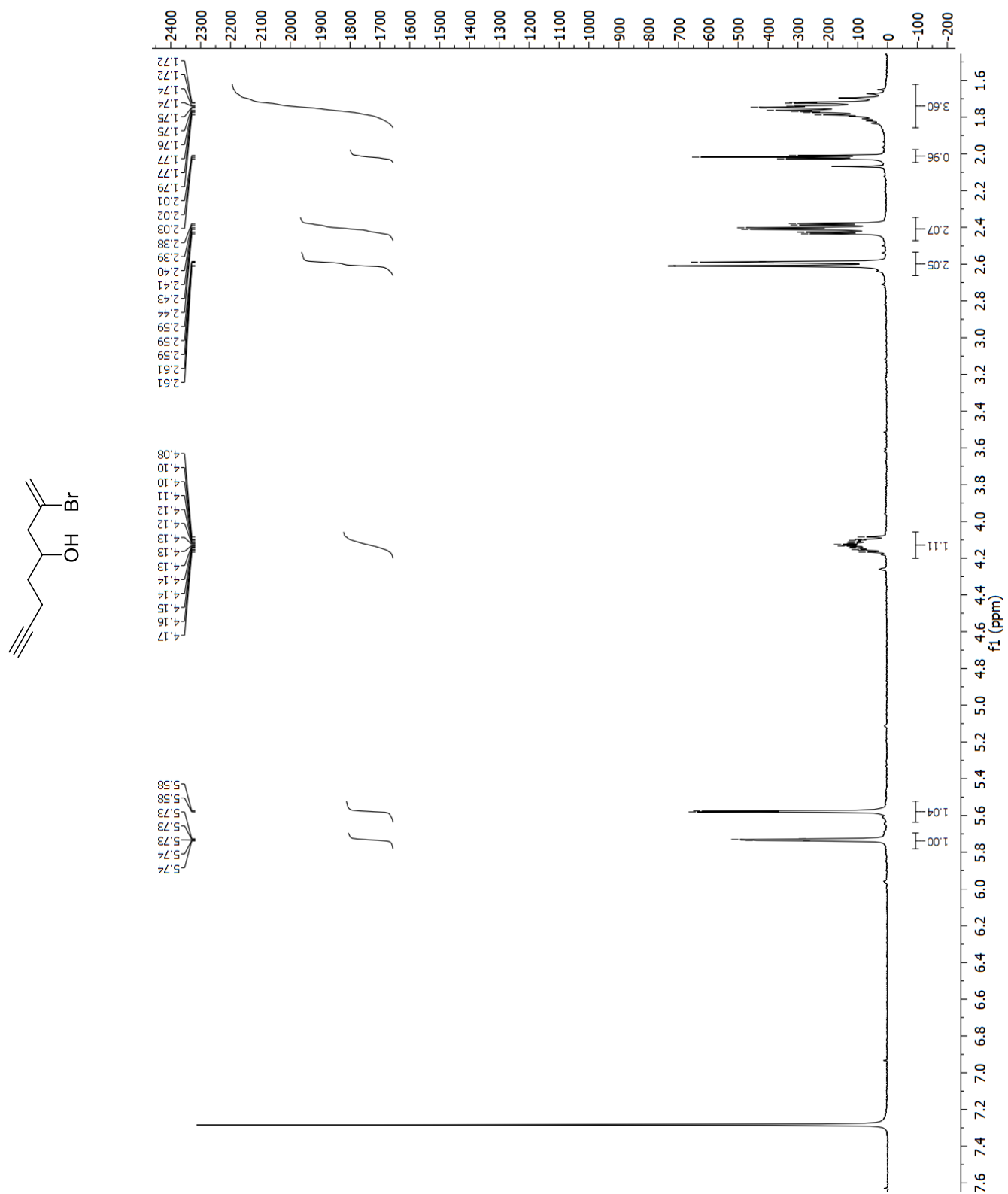
$^1\text{H}$  NMR of 1-(2-methyltetrahydrofuran-2-yl)propan-2-one (**1.11**)



$^1\text{H}$  NMR of pent-4-ynal (**1.12**)

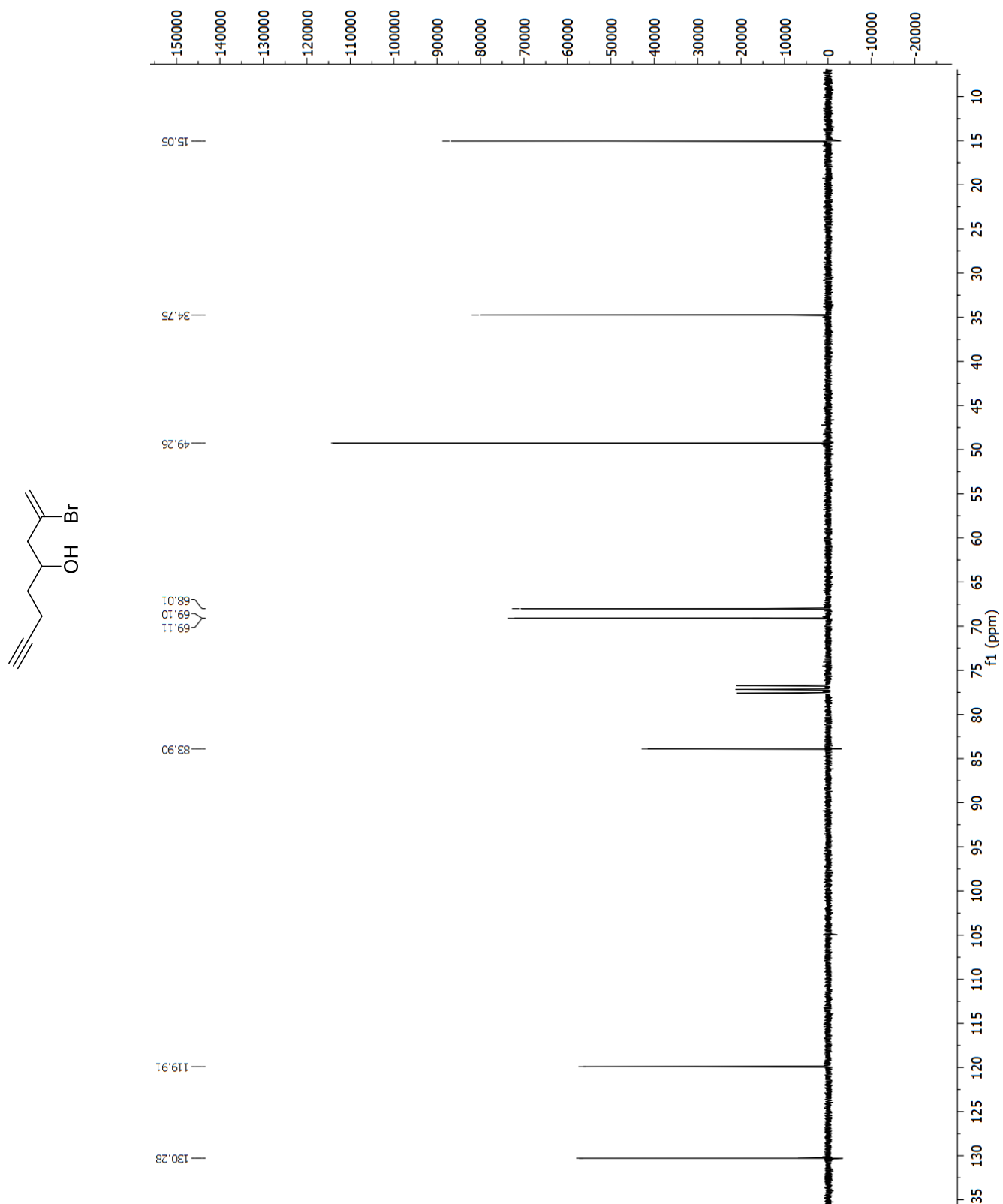


$^1\text{H}$  NMR of 2-bromooct-1-en-7-yn-4-ol (**1.13**)

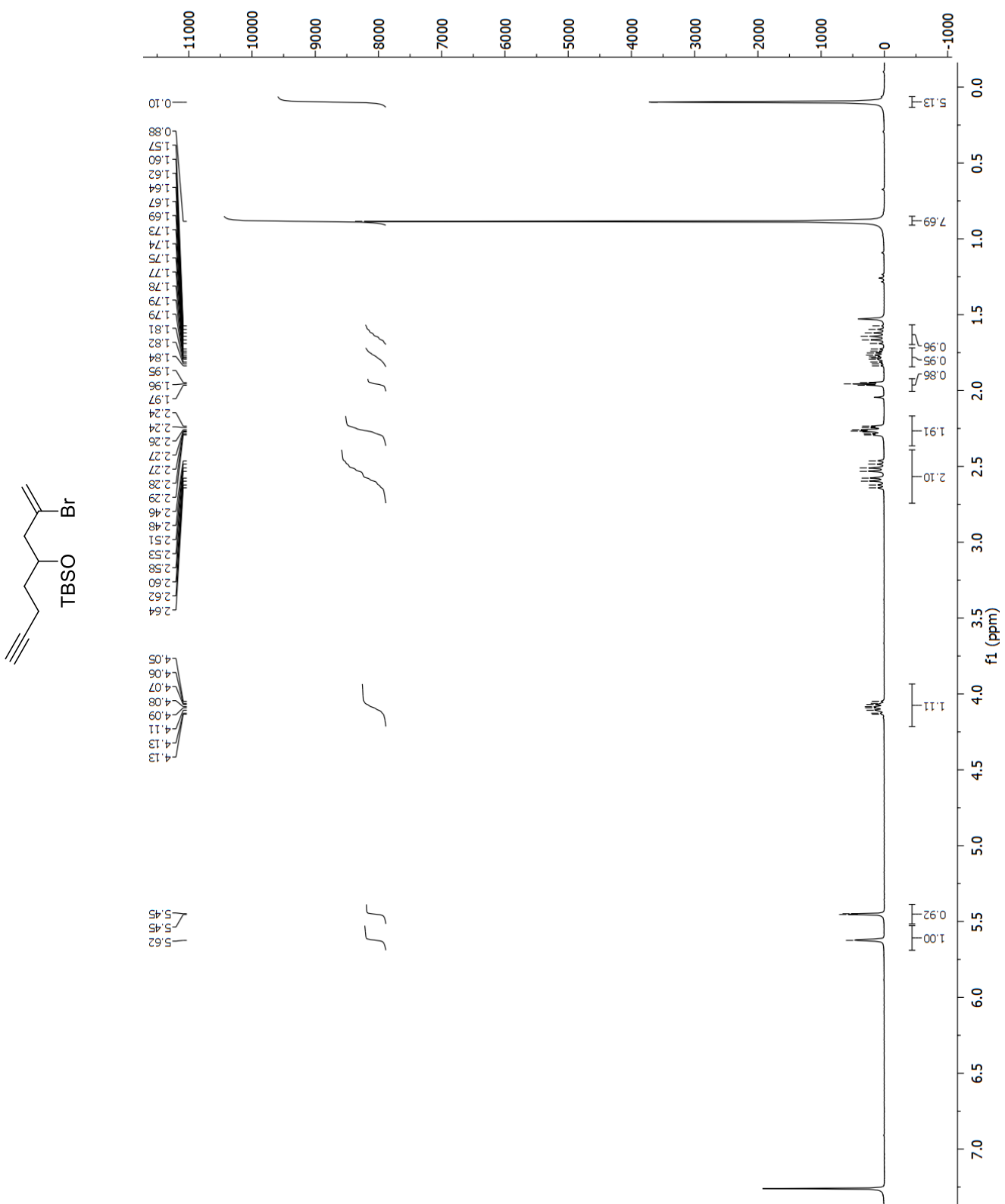




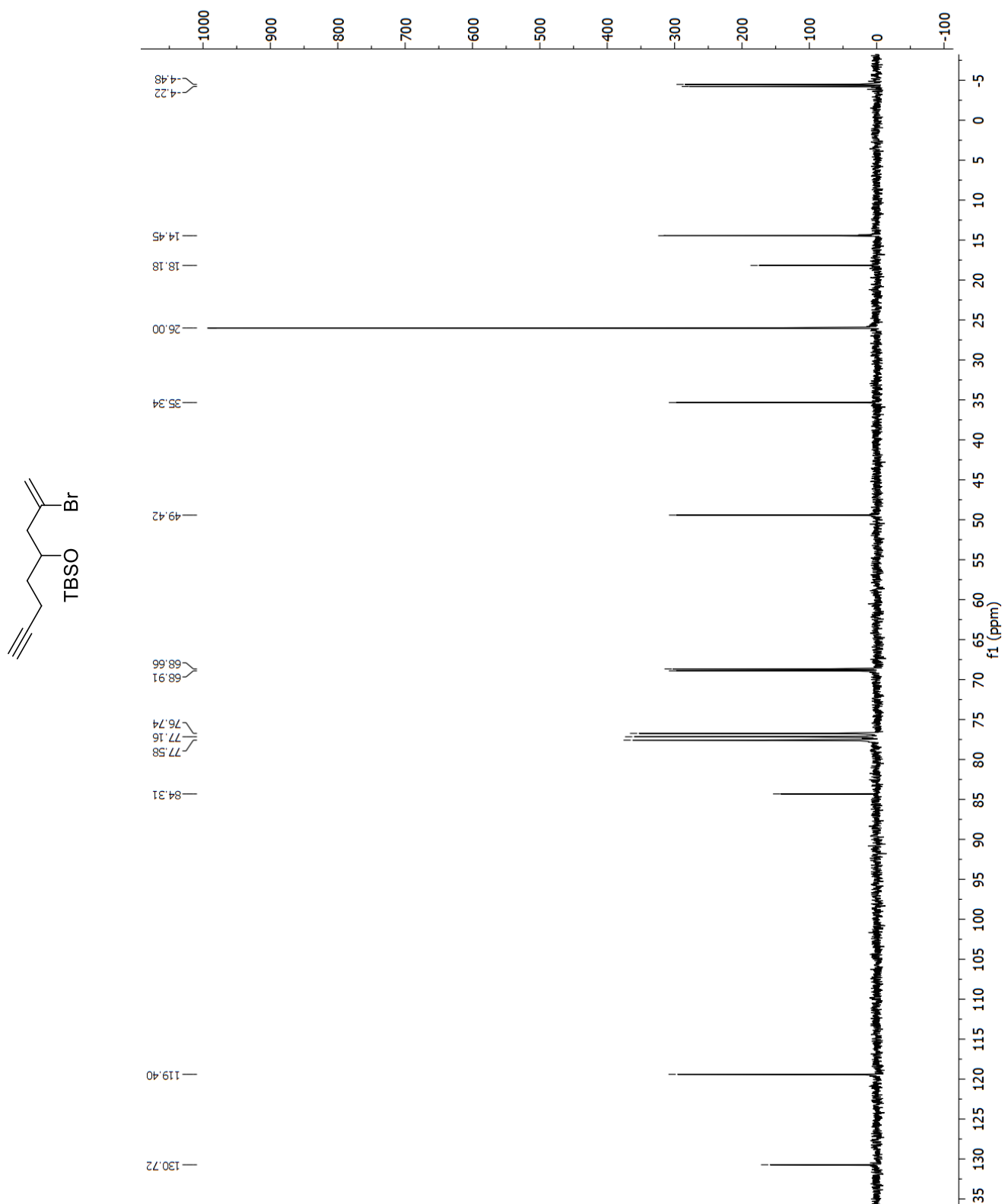
$^{13}\text{C}$  NMR of 2-bromooct-1-en-7-yn-4-ol (**1.13**)

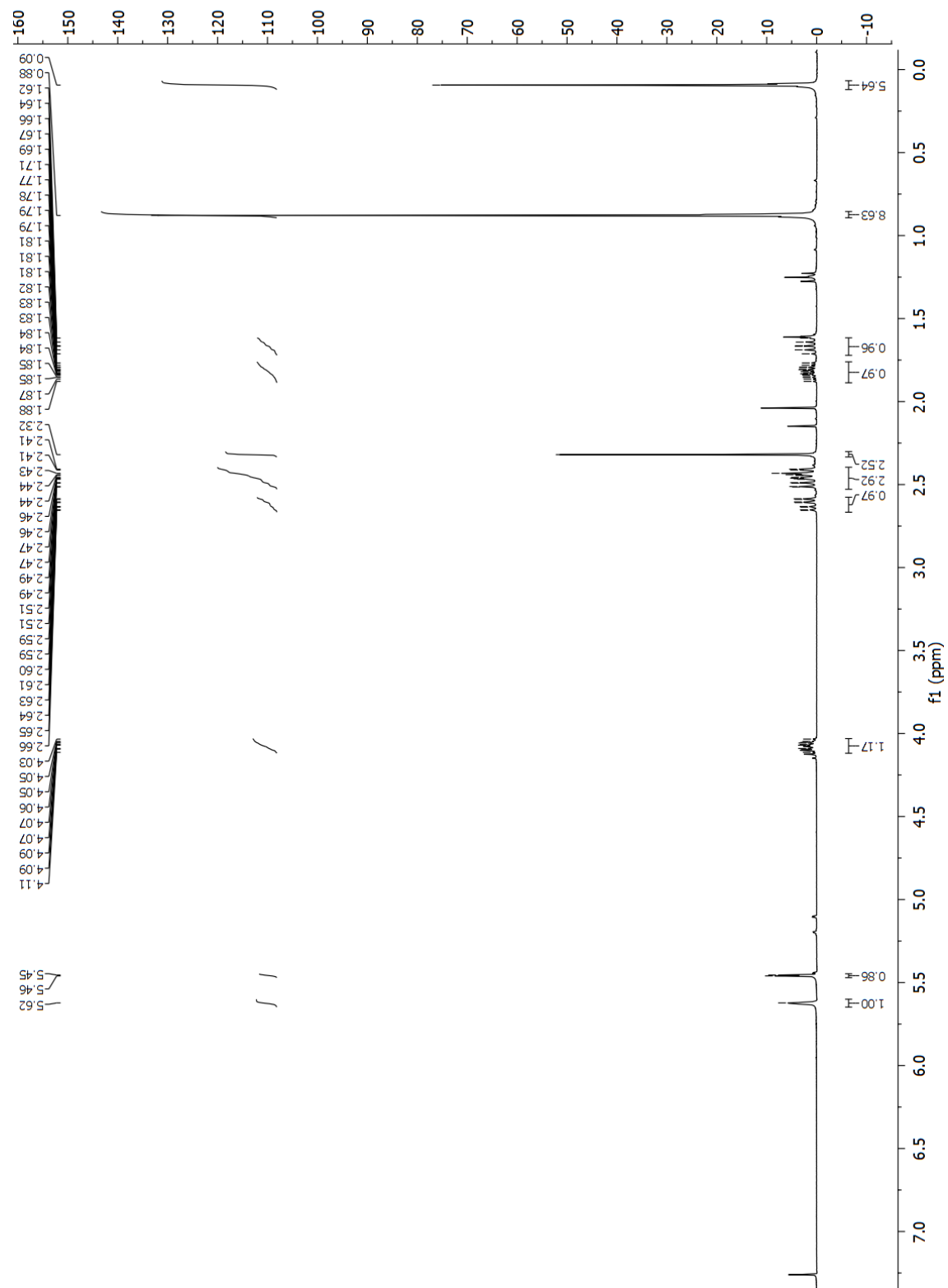


$^1\text{H}$  NMR of 4-(*t*-butyldimethylsilyloxy)-2-bromooct-1-en-7-yne (**1.14**)

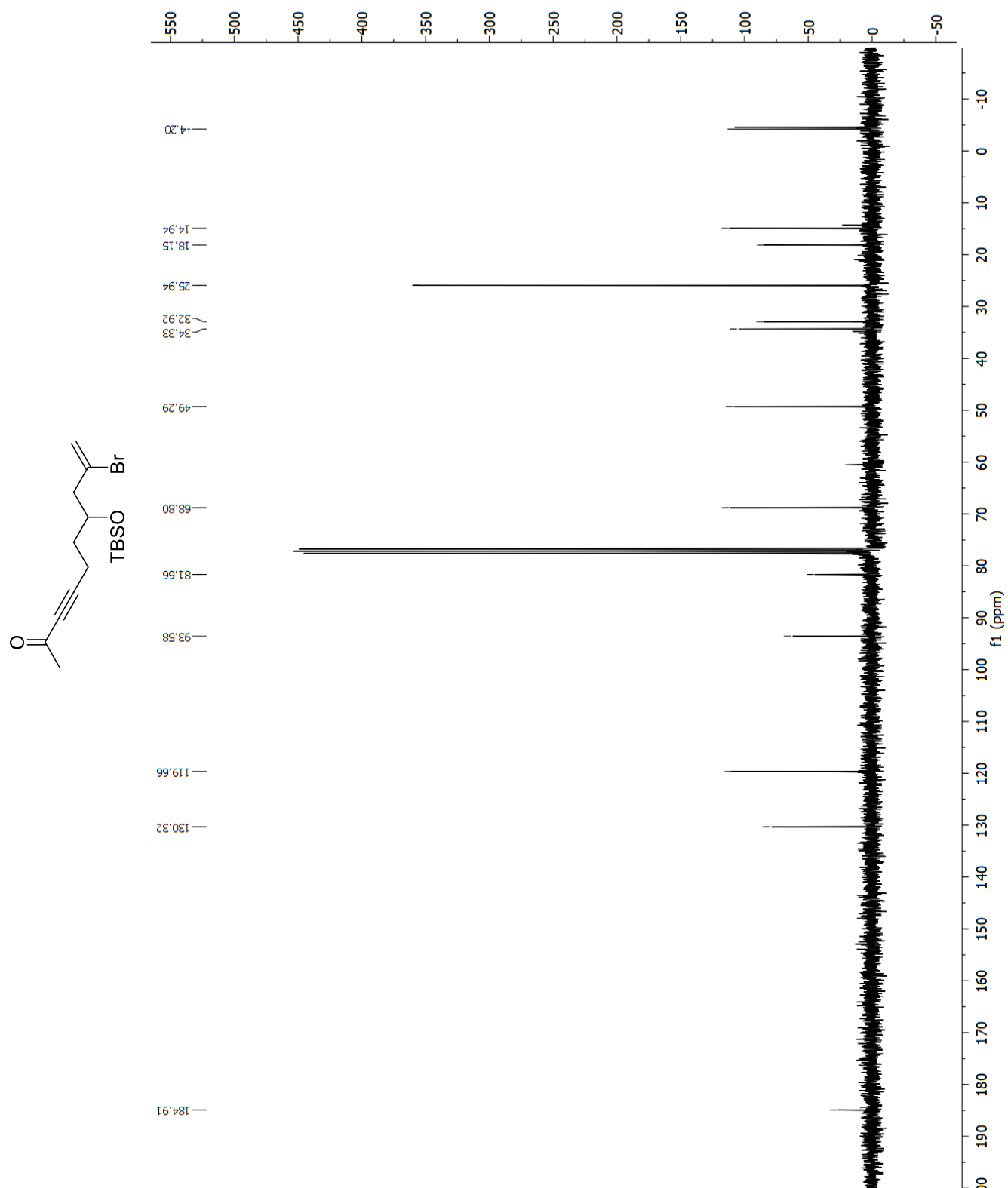


$^{13}\text{C}$  NMR of 4-(*t*-butyldimethylsilyloxy)-2-bromooct-1-en-7-yne (**1.14**)

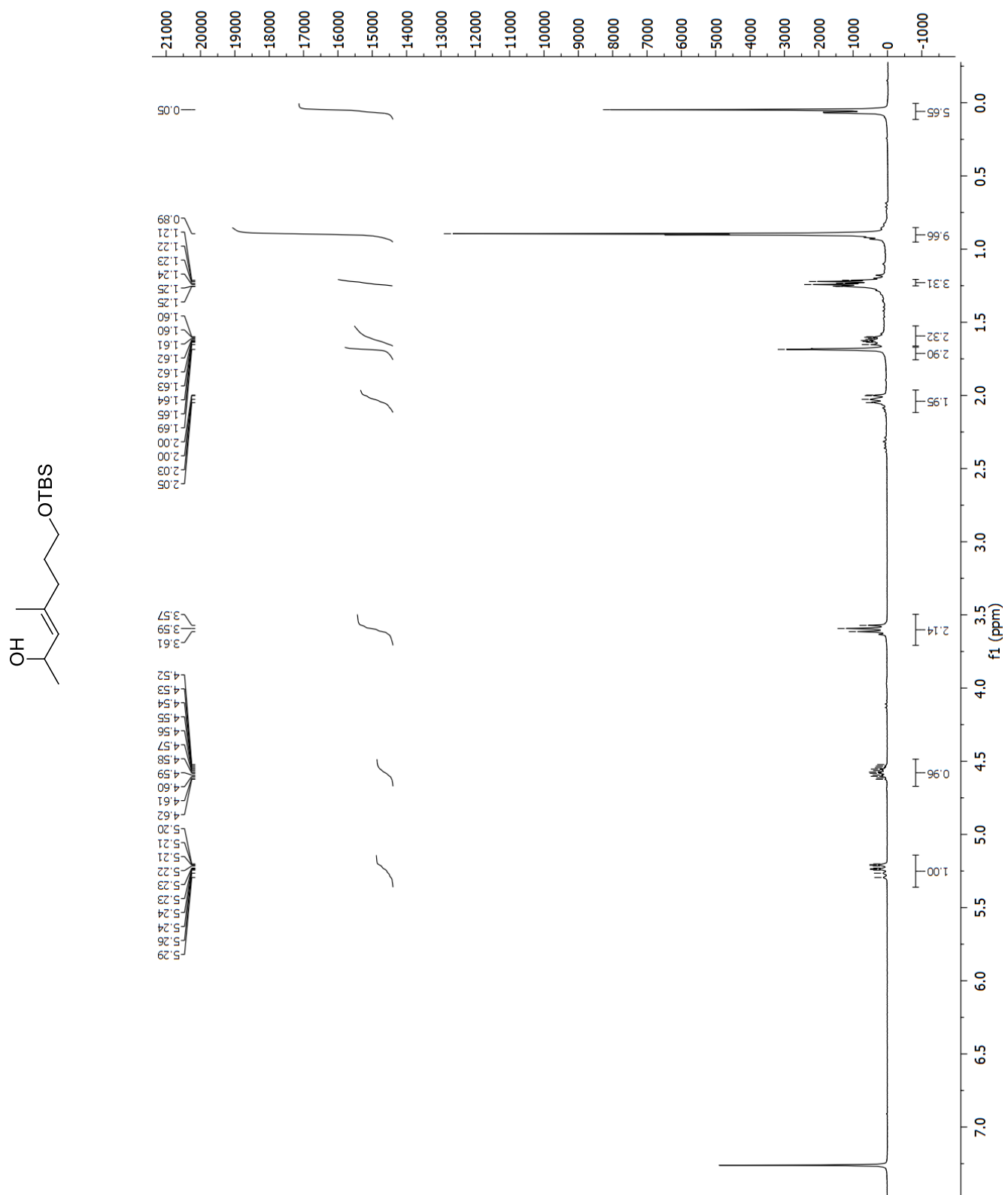


CC(=O)C#CCCC(C)C(C)C(C)C(Br)C=C

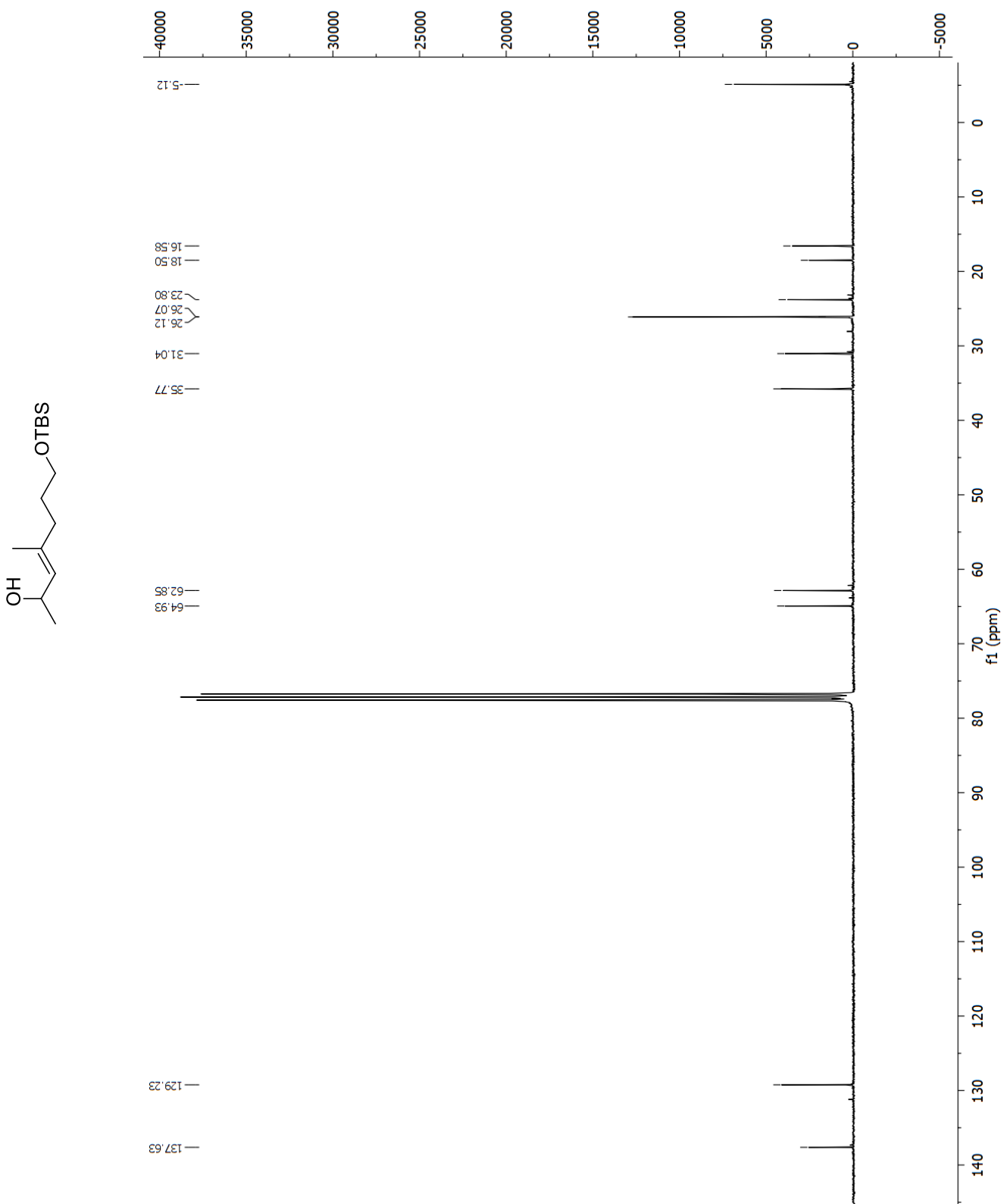
$^{13}\text{C}$  NMR of 9-bromo-7-(*t*-butyldimethylsilyloxy)-dec-9-en-3-yn-2-one (**1.15**)



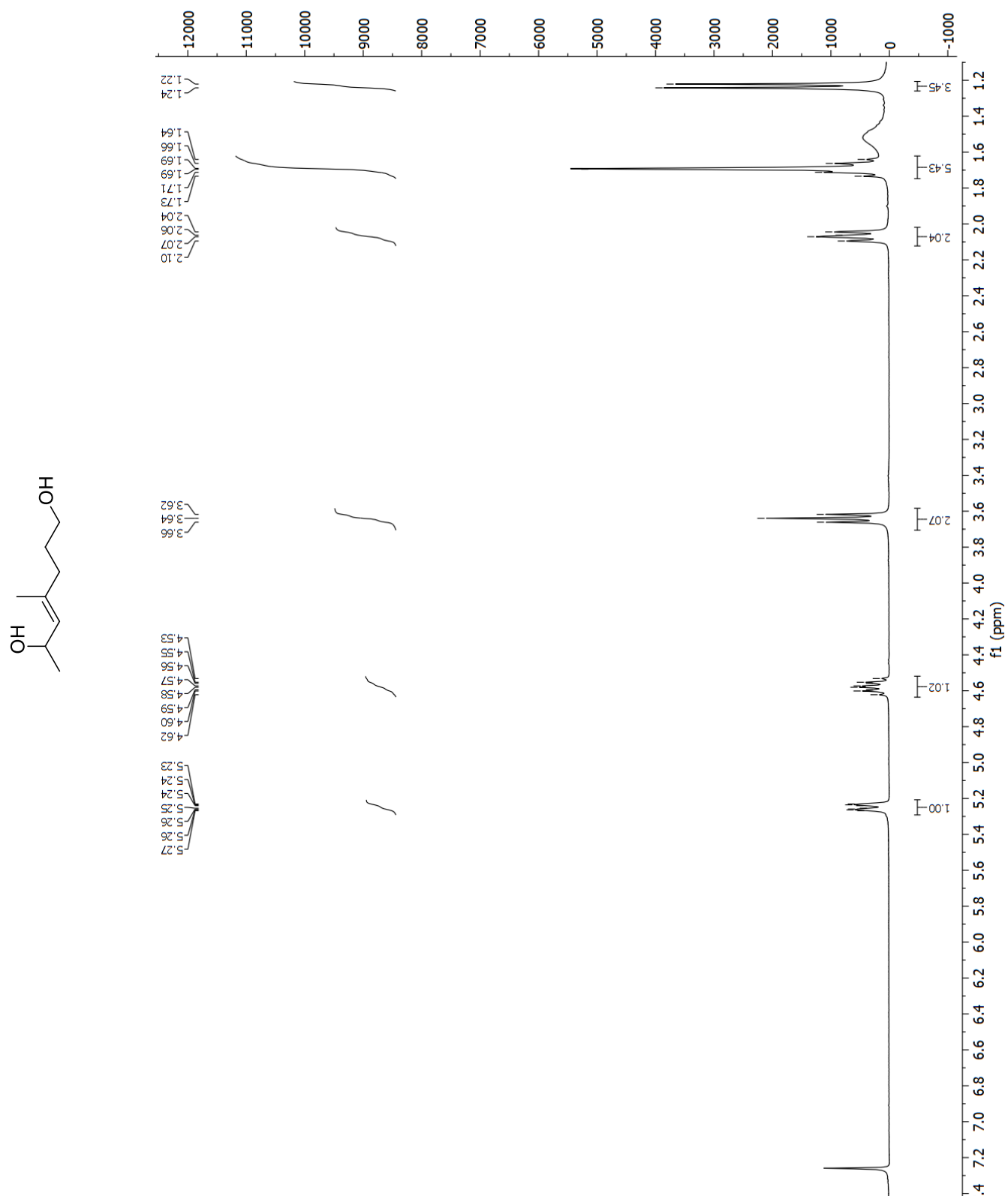
$^1\text{H}$  NMR of 7-(*t*-butyldimethylsilyloxy)-4-methylhept-3-en-2-ol (**1.16**)



$^{13}\text{C}$  NMR of 7-(*t*-butyldimethylsilyloxy)-4-methylhept-3-en-2-ol (**1.16**)

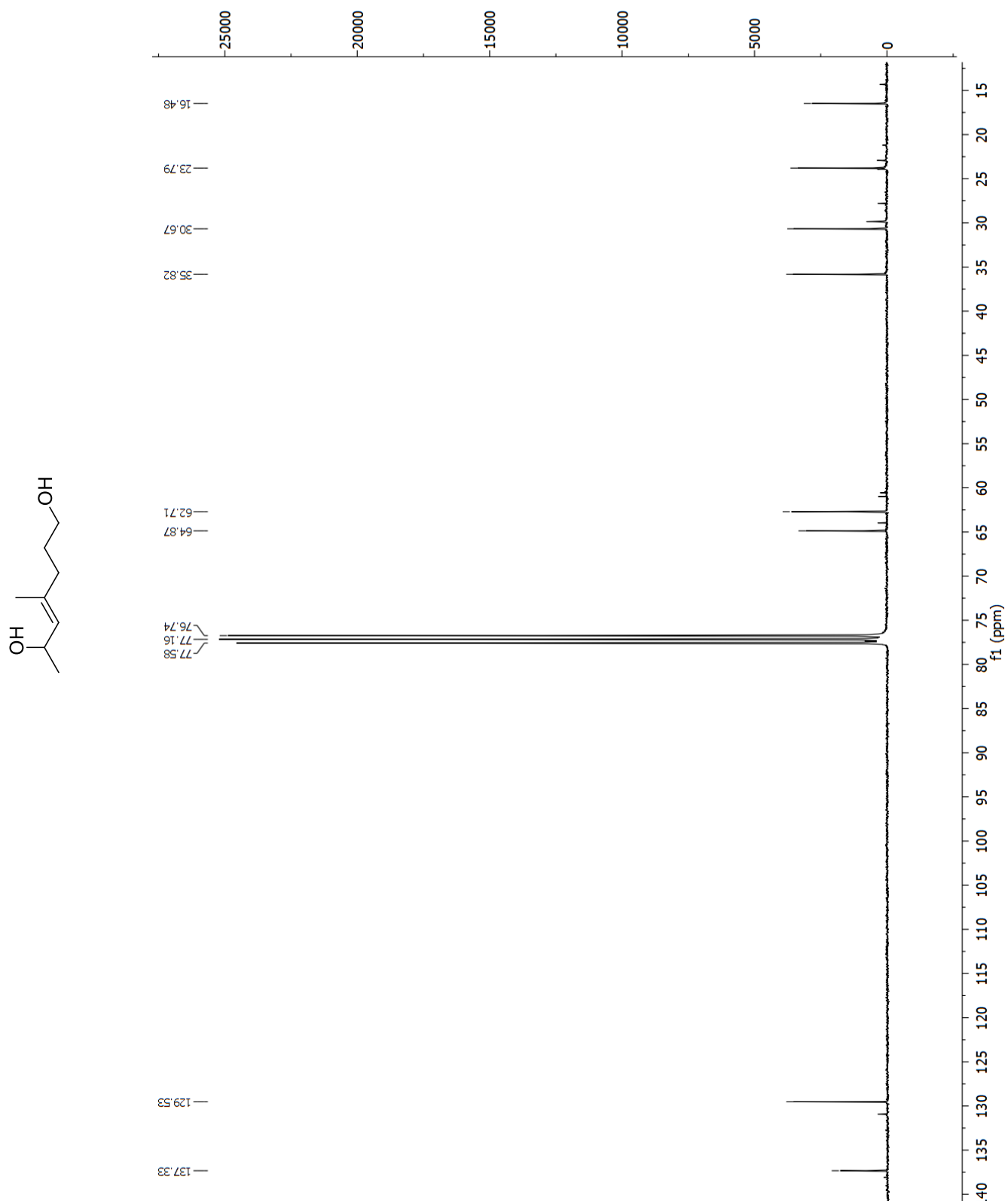


$^1\text{H}$  NMR of (E)-4-methylhept-4-ene-1,6-diol (**1.17**)

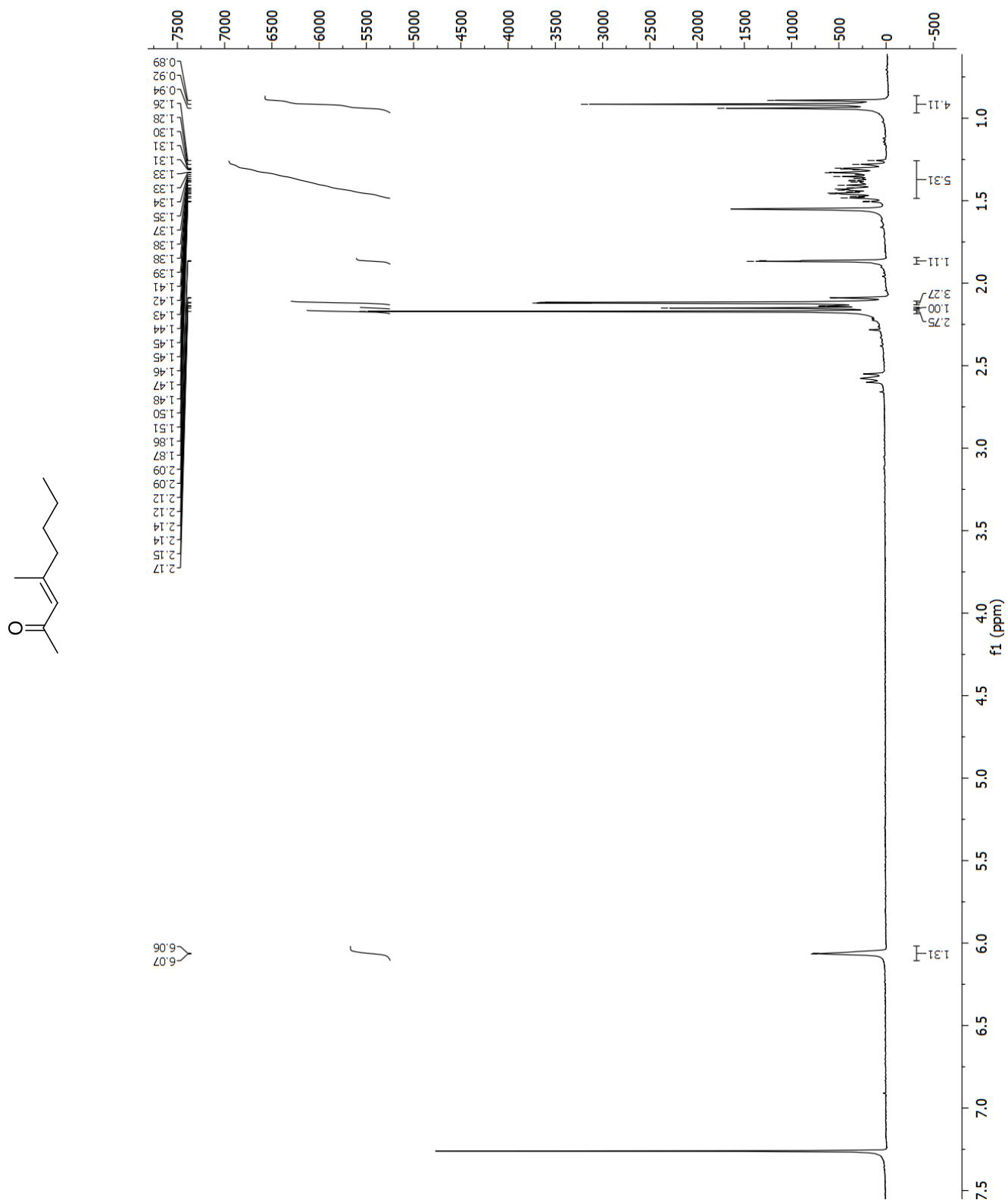




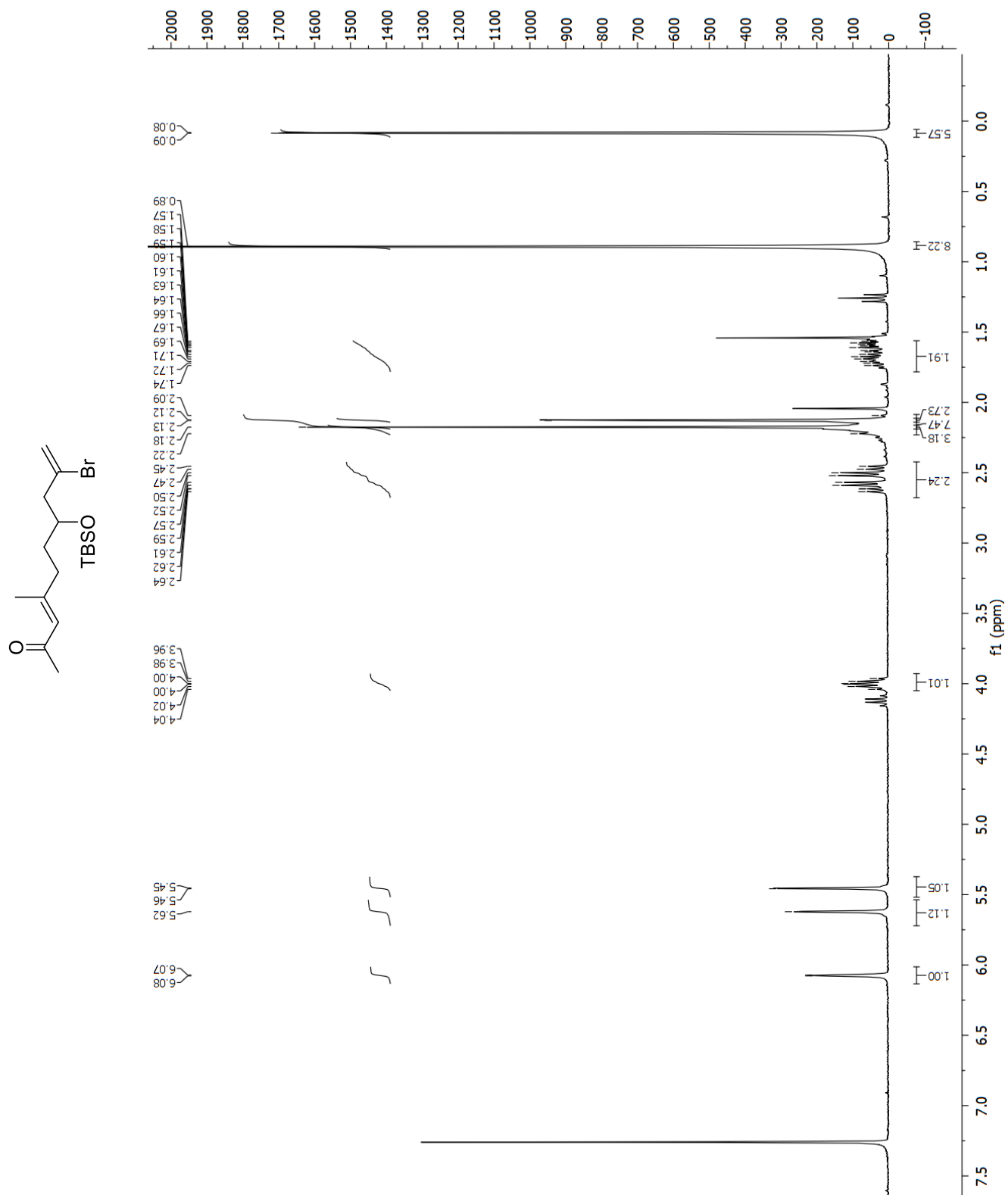
$^{13}\text{C}$  NMR of (E)-4-methylhept-4-ene-1,6-diol (**1.17**)



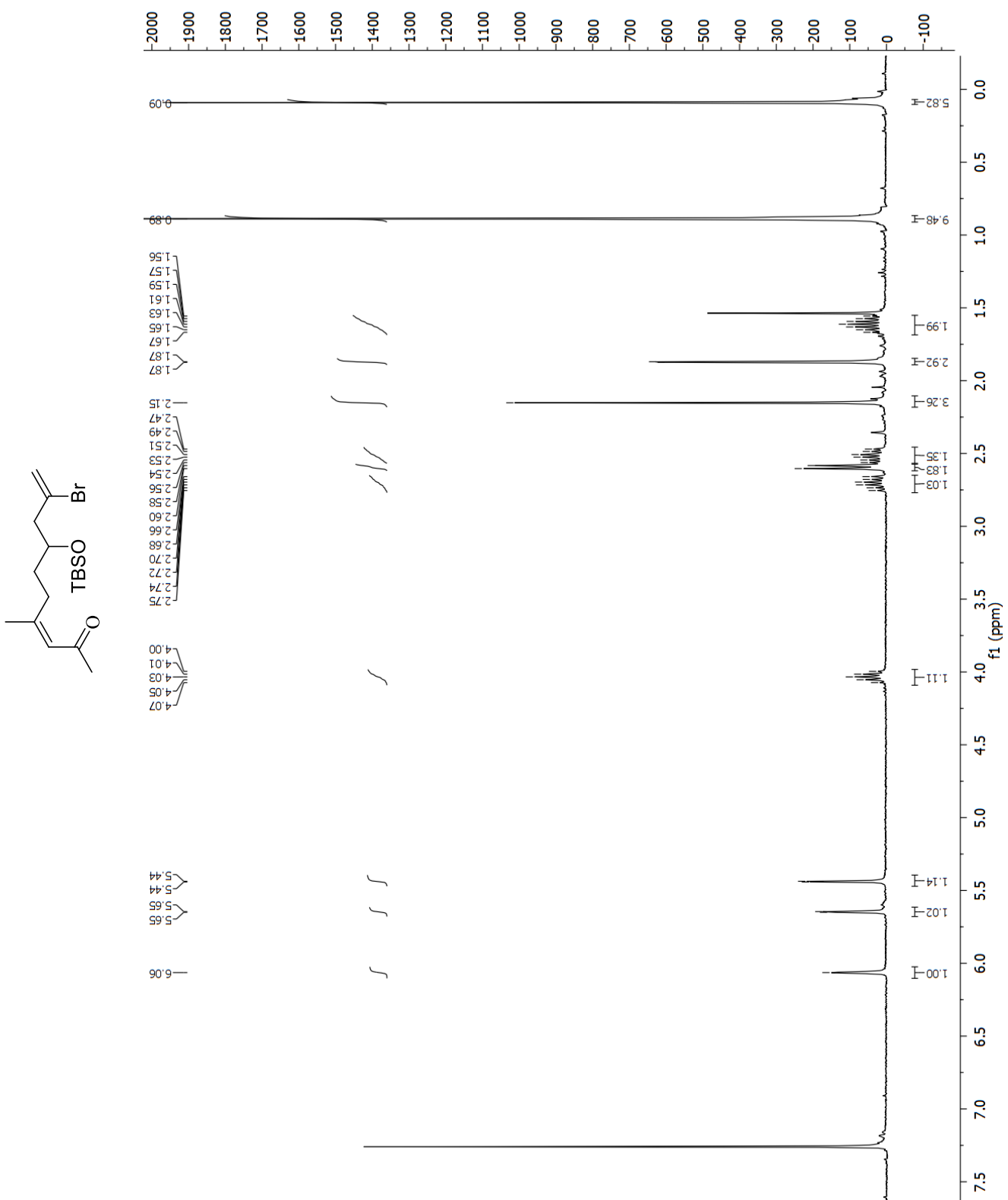
<sup>1</sup>H NMR of 4-methyloct-3-en-2-one (1.21)

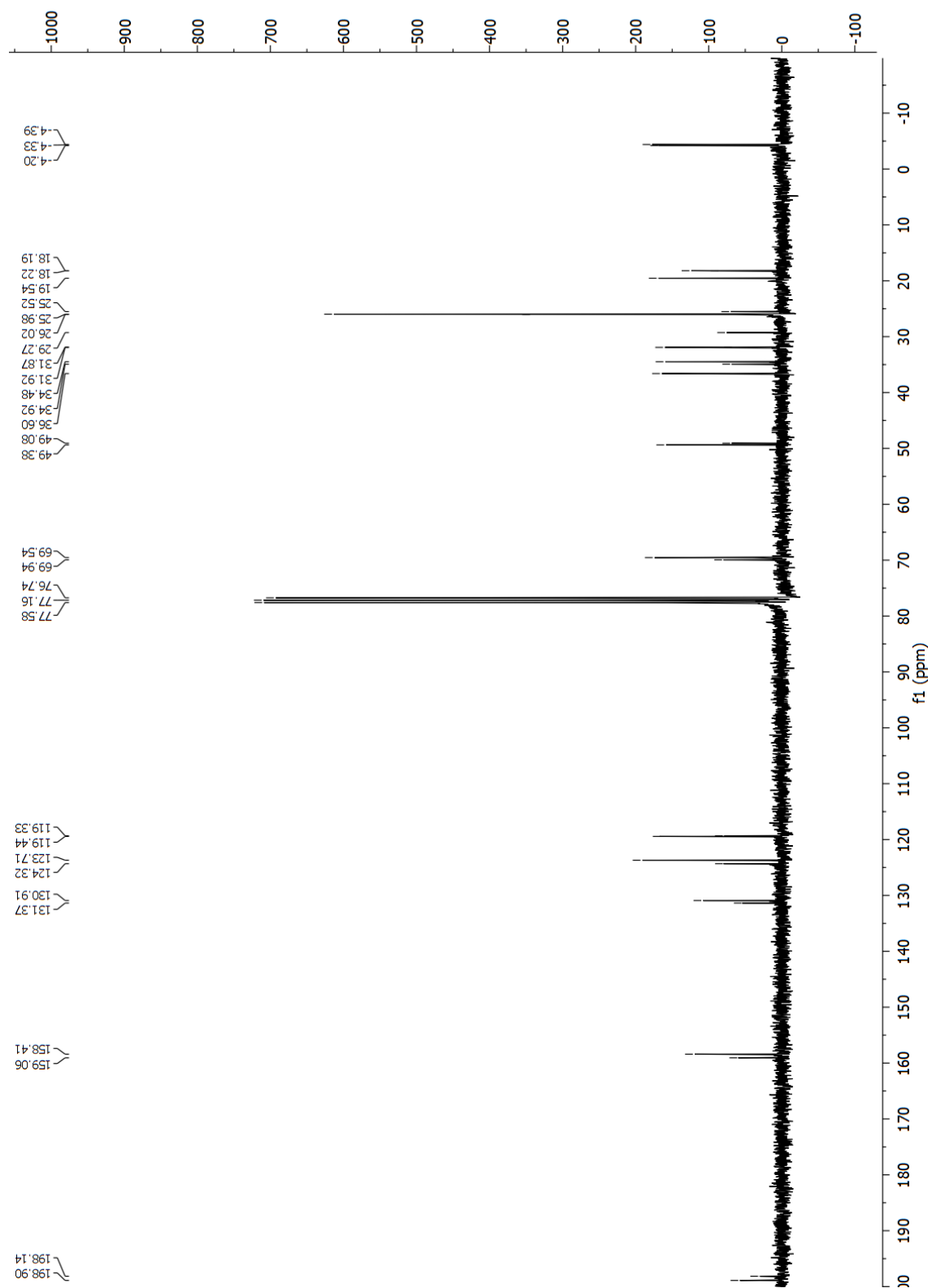


$^1\text{H}$  NMR of (E)-9-bromo-7-(*t*-butyldimethylsilyloxy)-4-methyldeca-3,9-dien-2-one (**1.02a**)

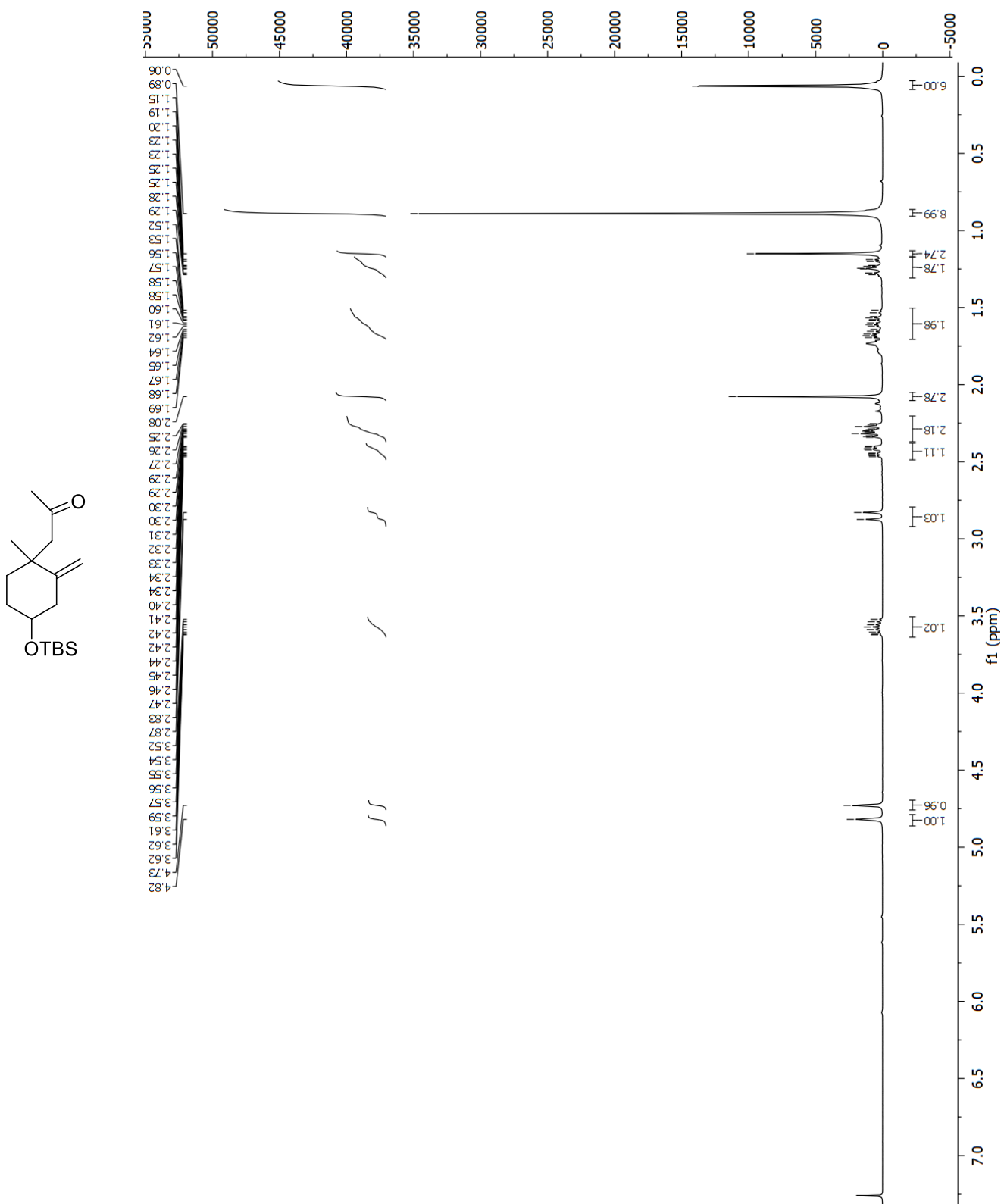


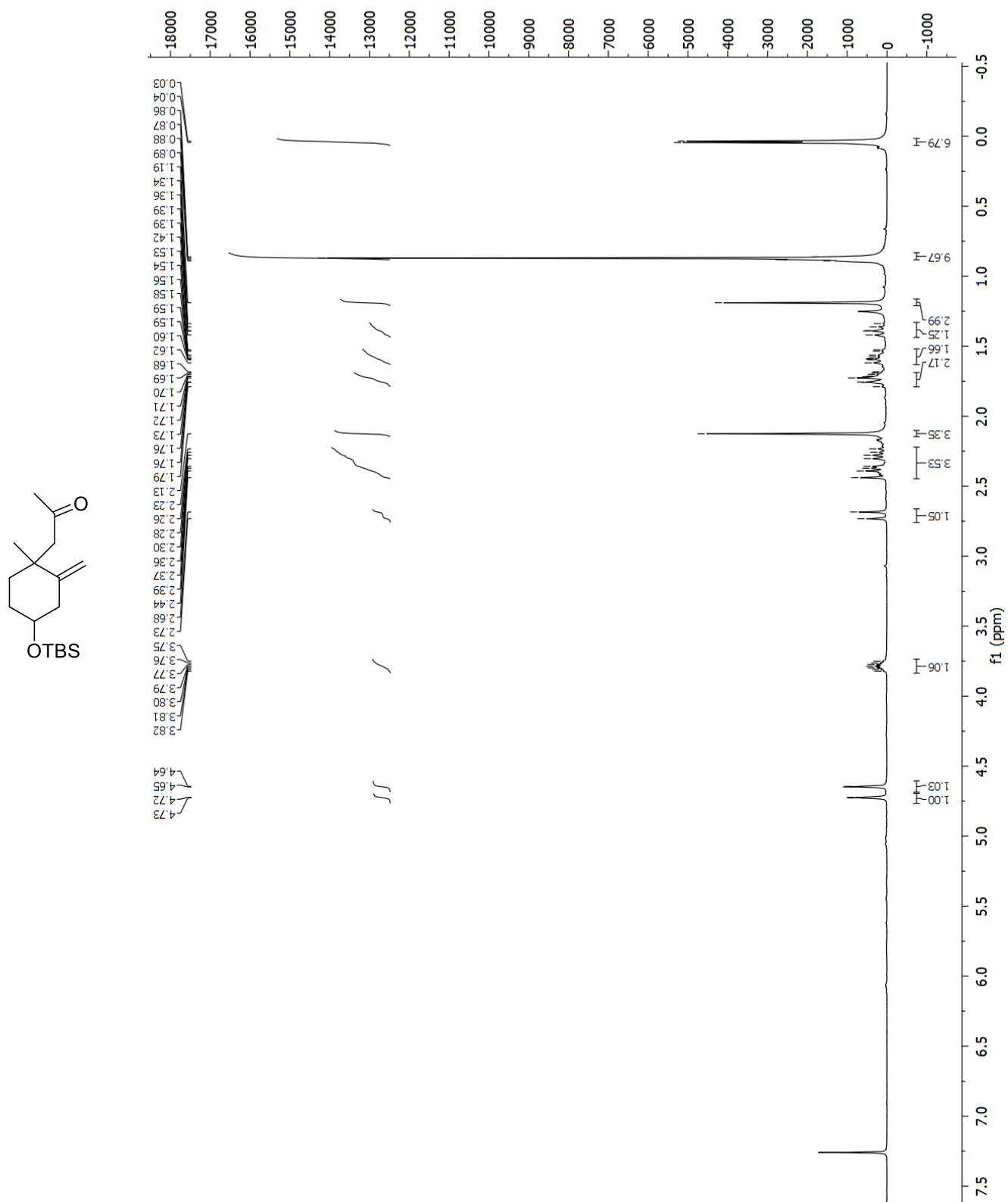
$^1\text{H}$  NMR of (Z)-9-bromo-7-(*t*-butyldimethylsilyloxy)-4-methyldeca-3,9-dien-2-one (**1.02b**)



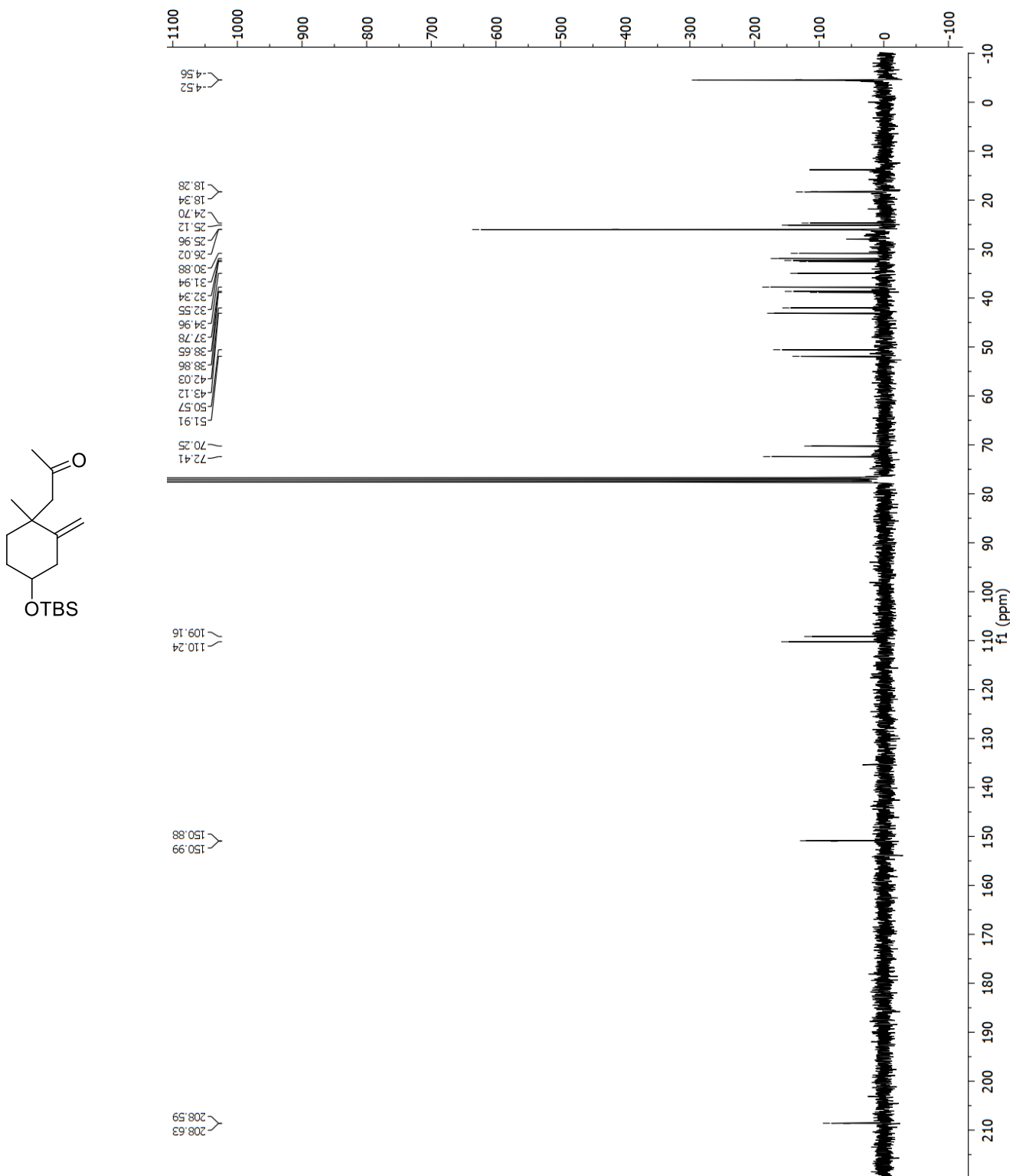
CC(=O)C=C(C)CC(C)C(C)C(Br)C=C

$^1\text{H}$  NMR of 1-(4-(*t*-butyldimethylsilyloxy)-1-methyl-2-methylenecyclohexyl)-propan-2-one (**1.23/1.24**)



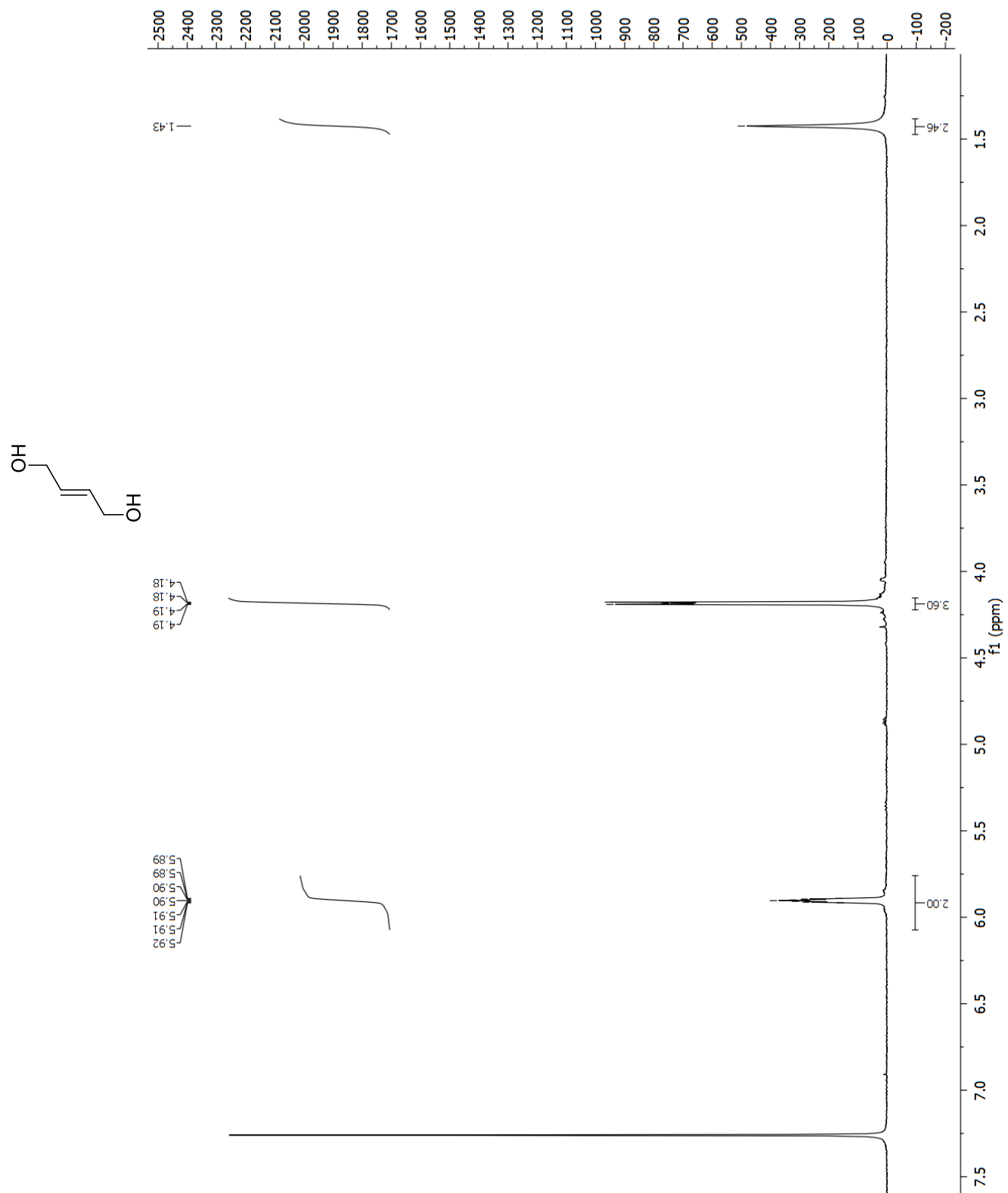
<sup>1</sup>H NMR of 1-(4-(*t*-butyldimethylsilyloxy)-1-methyl-2-methylenecyclohexyl)-propan-2-one (**1.23/1.24**)

$^{13}\text{C}$  NMR of mix of 1-(4-(*t*-butyldimethylsilyloxy)-1-methyl-2-methylenecyclohexyl)-propan-2-one  
(1.23/1.24)

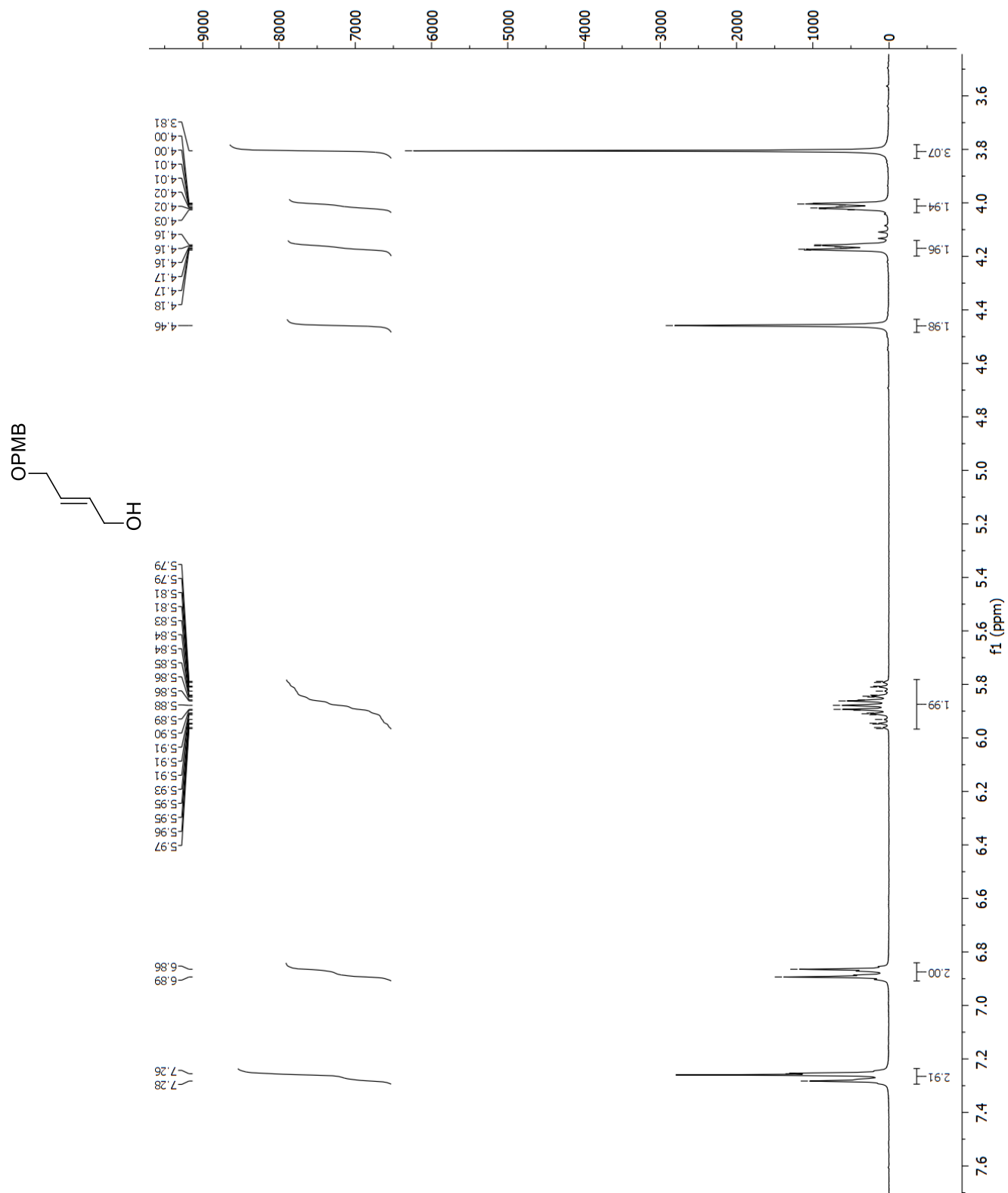




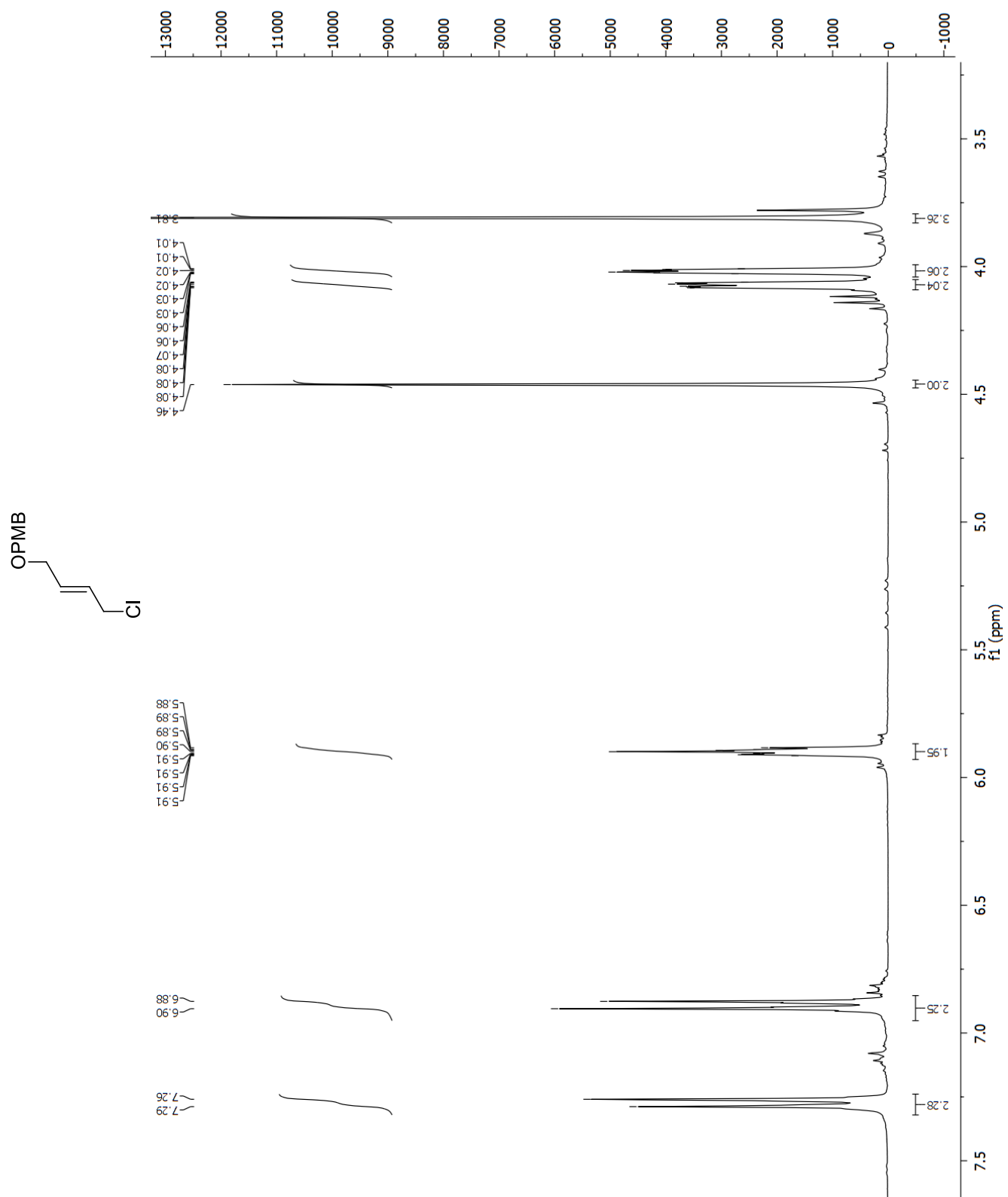
$^1\text{H}$  NMR of (E)-but-2-ene-1,4-diol (**2.06**)



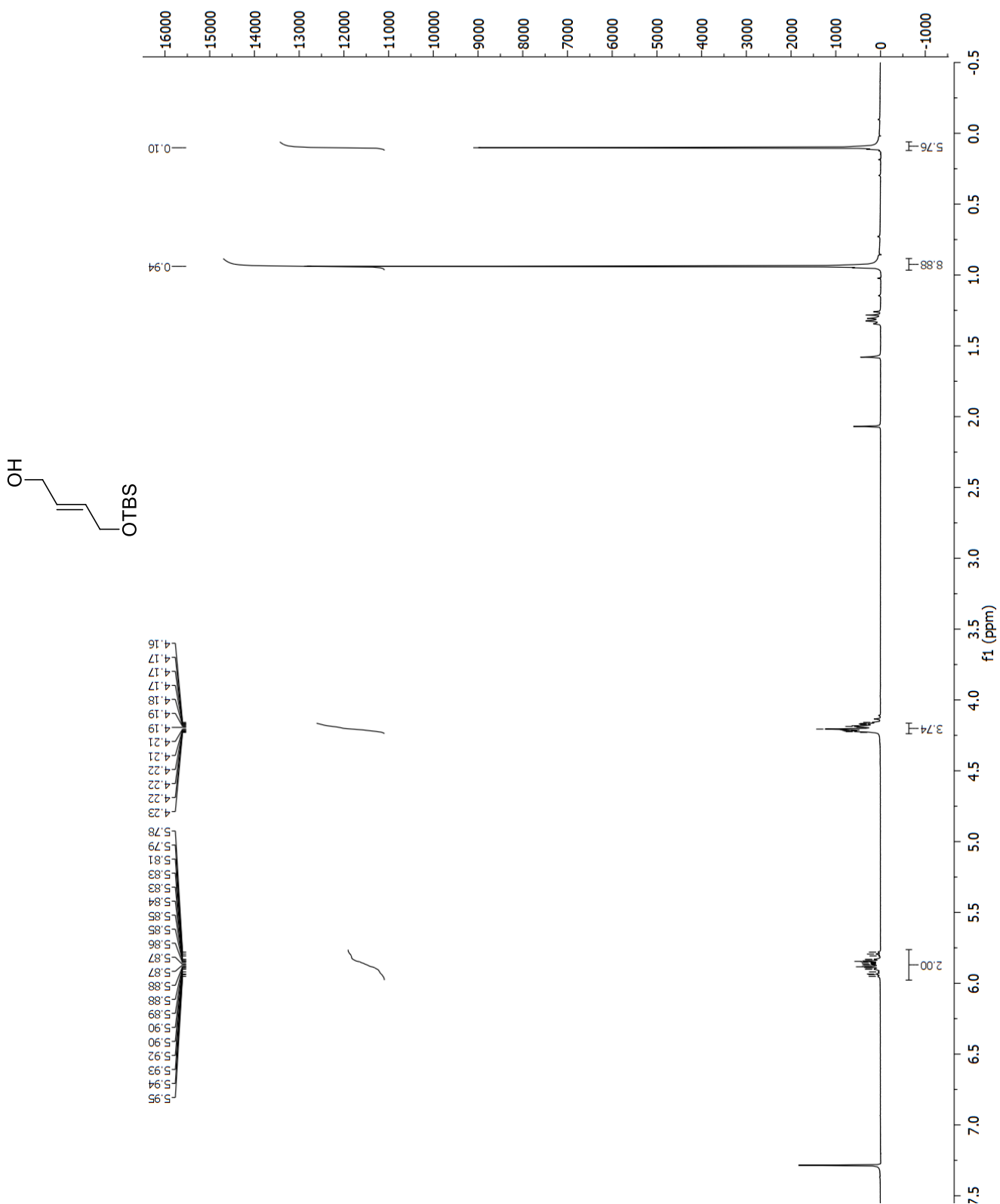
$^1\text{H}$  NMR of (E)-4-(4-methoxybenzyloxy)but-2-en-1-ol (**2.07**)



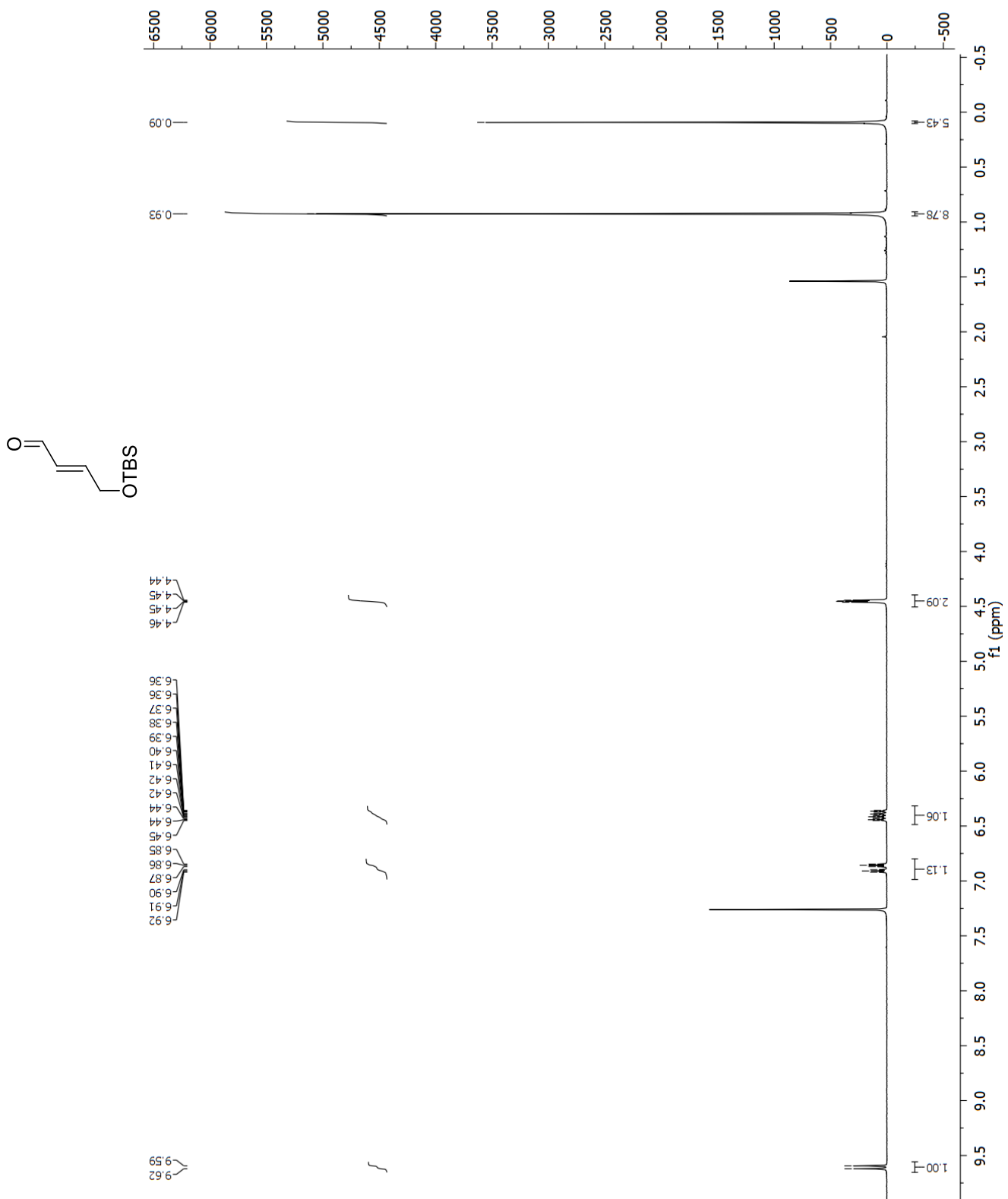
$^1\text{H}$  NMR of (E)-1-((4-chlorobut-2-enyloxy)methyl)-4-methoxybenzene (**2.08**)



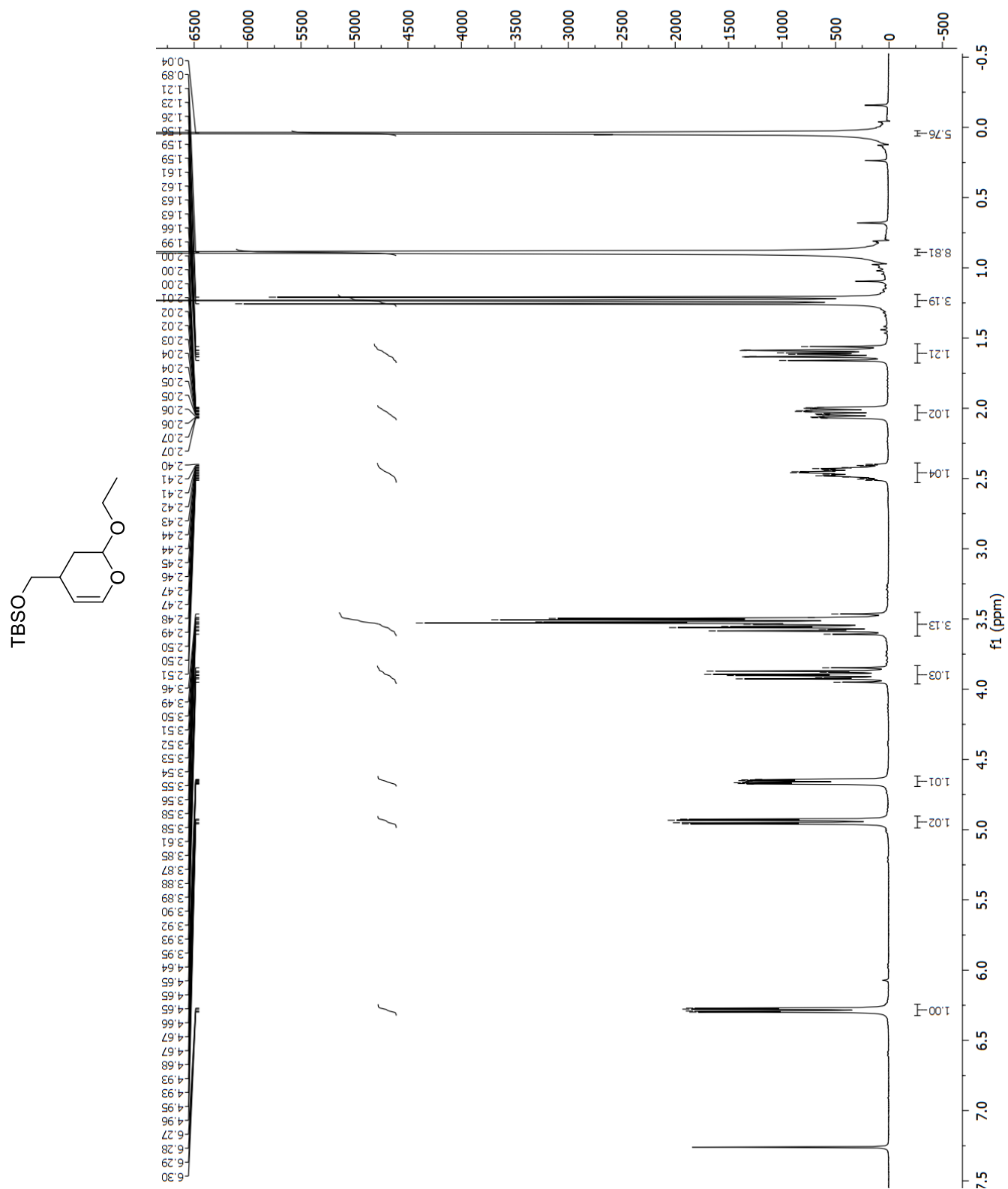
$^1\text{H}$  NMR of (E)-4-(*t*-butyldimethylsilyloxy)but-2-en-1-ol (**2.20**)



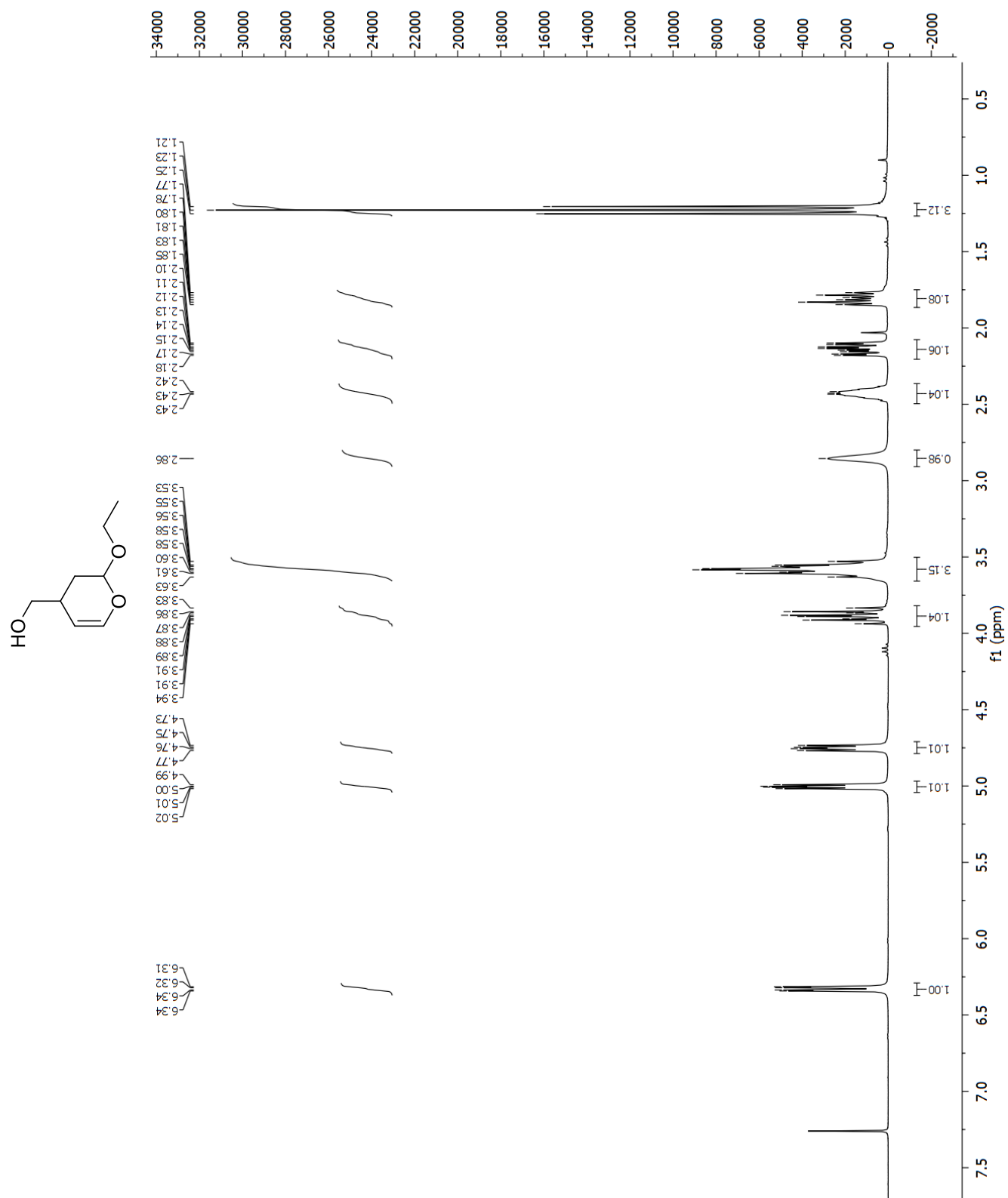
$^1\text{H}$  NMR of (E)-4-(*t*-butyldimethylsilyloxy)but-2-enal (**2.21**)



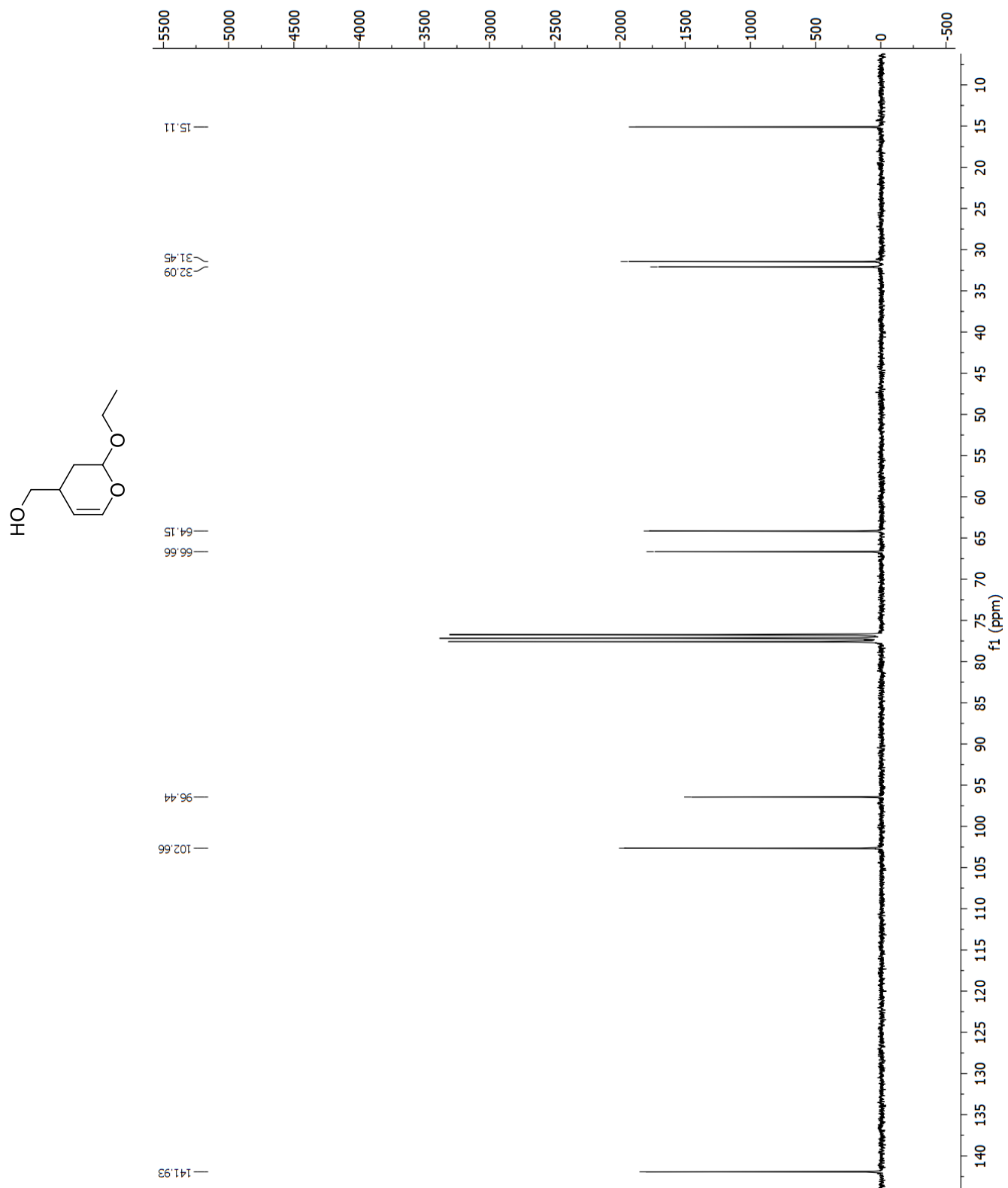
<sup>1</sup>H NMR of 2-Ethoxy-4-((*t*-butyl-dimethylsilyloxy)-methyl)-3,4-dihydro-2H-pyran (**2.22**)



<sup>1</sup>H NMR of 2-Ethoxy-4-((hydroxy)-methyl)-3,4-dihydro-2H-pyran (**2.23**)

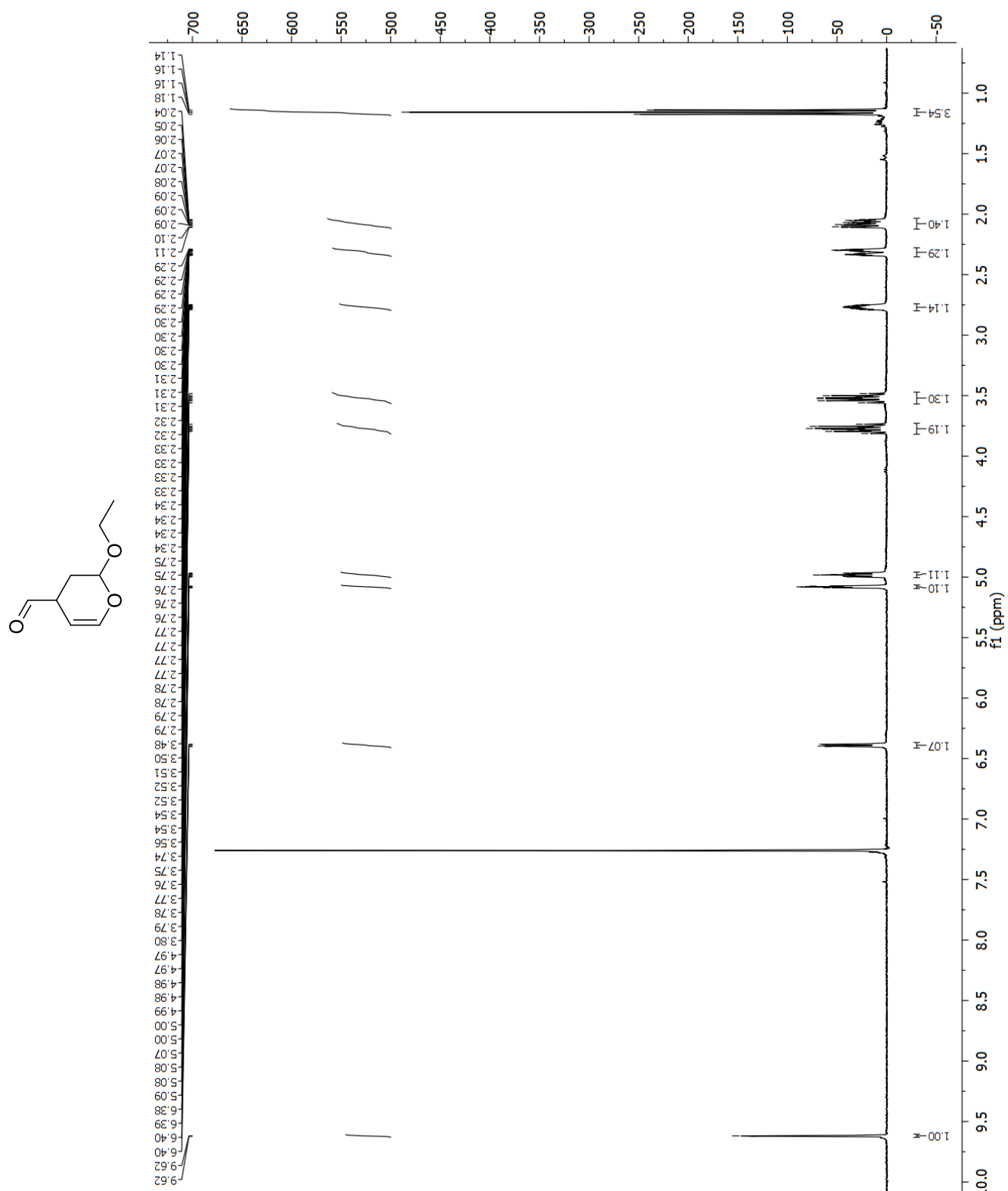


$^{13}\text{C}$  NMR of 2-Ethoxy-4-((hydroxy)-methyl)-3,4-dihydro-2H-pyran (**2.23**)



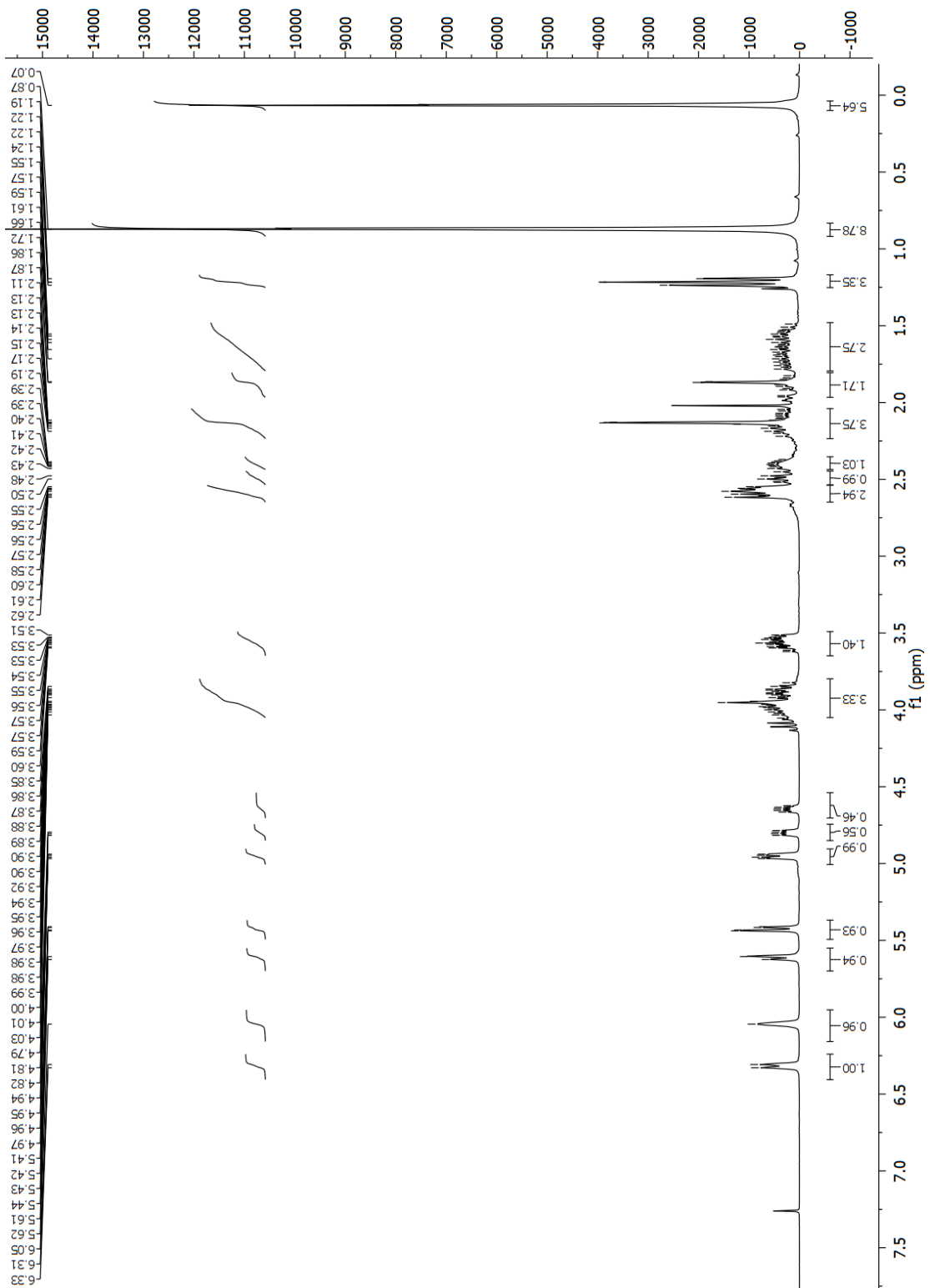


<sup>1</sup>H NMR of 2-ethoxy-3,4-dihydro-2H-pyran-4-carbaldehyde (2.24)

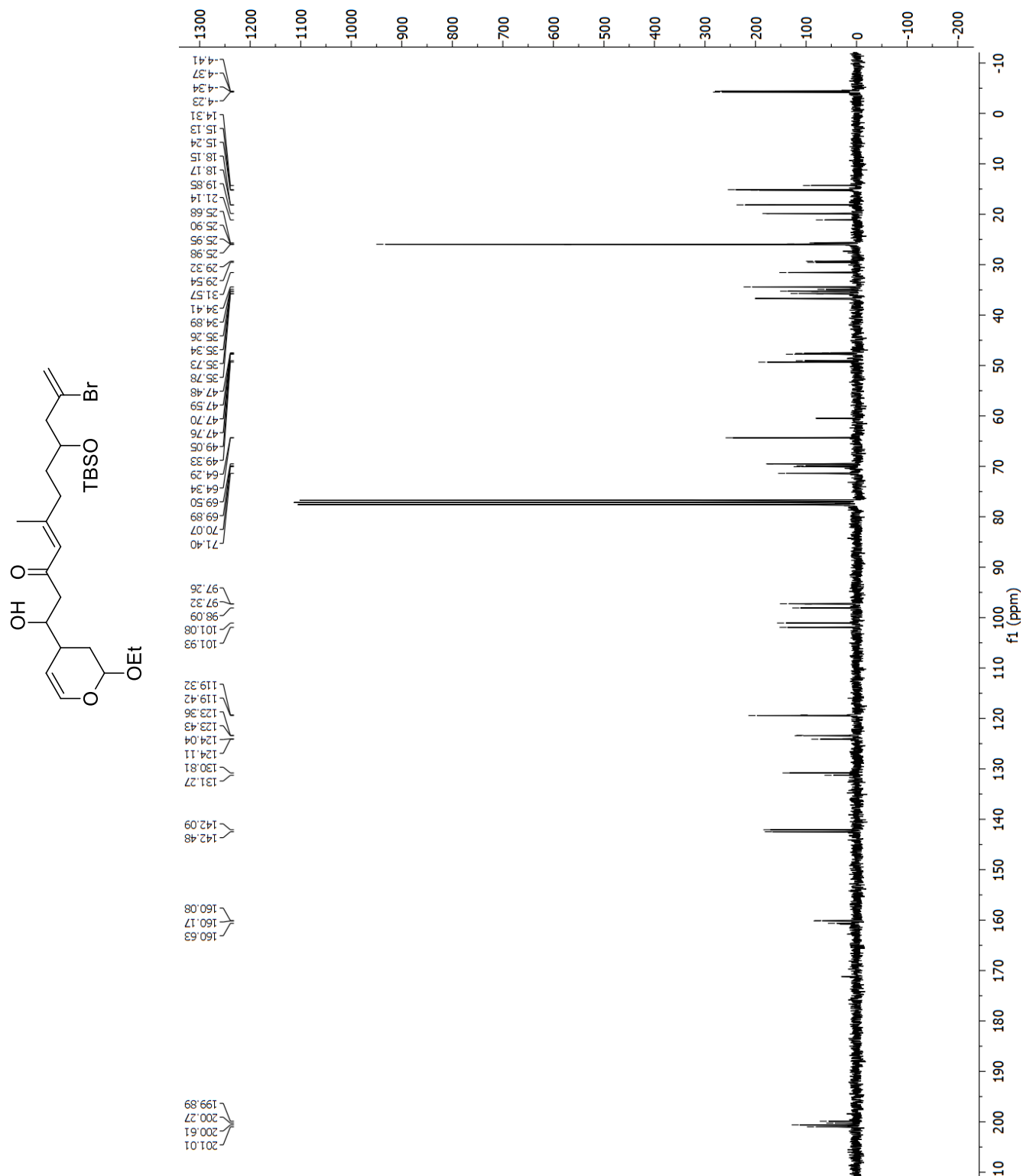


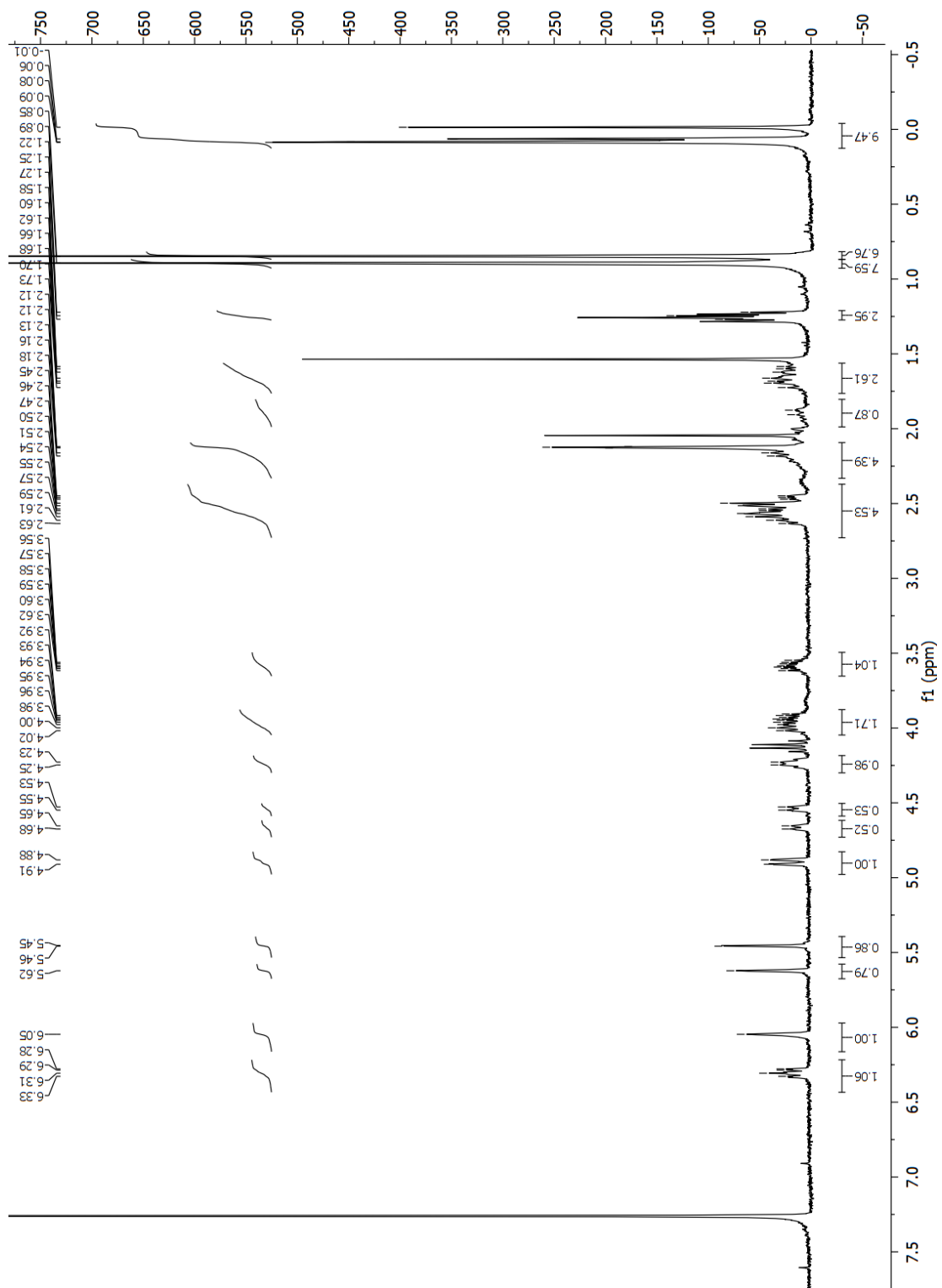
$^{13}\text{C}$  NMR of 2-ethoxy-3,4-dihydro-2H-pyran-4-carbaldehyde (**2.24**)

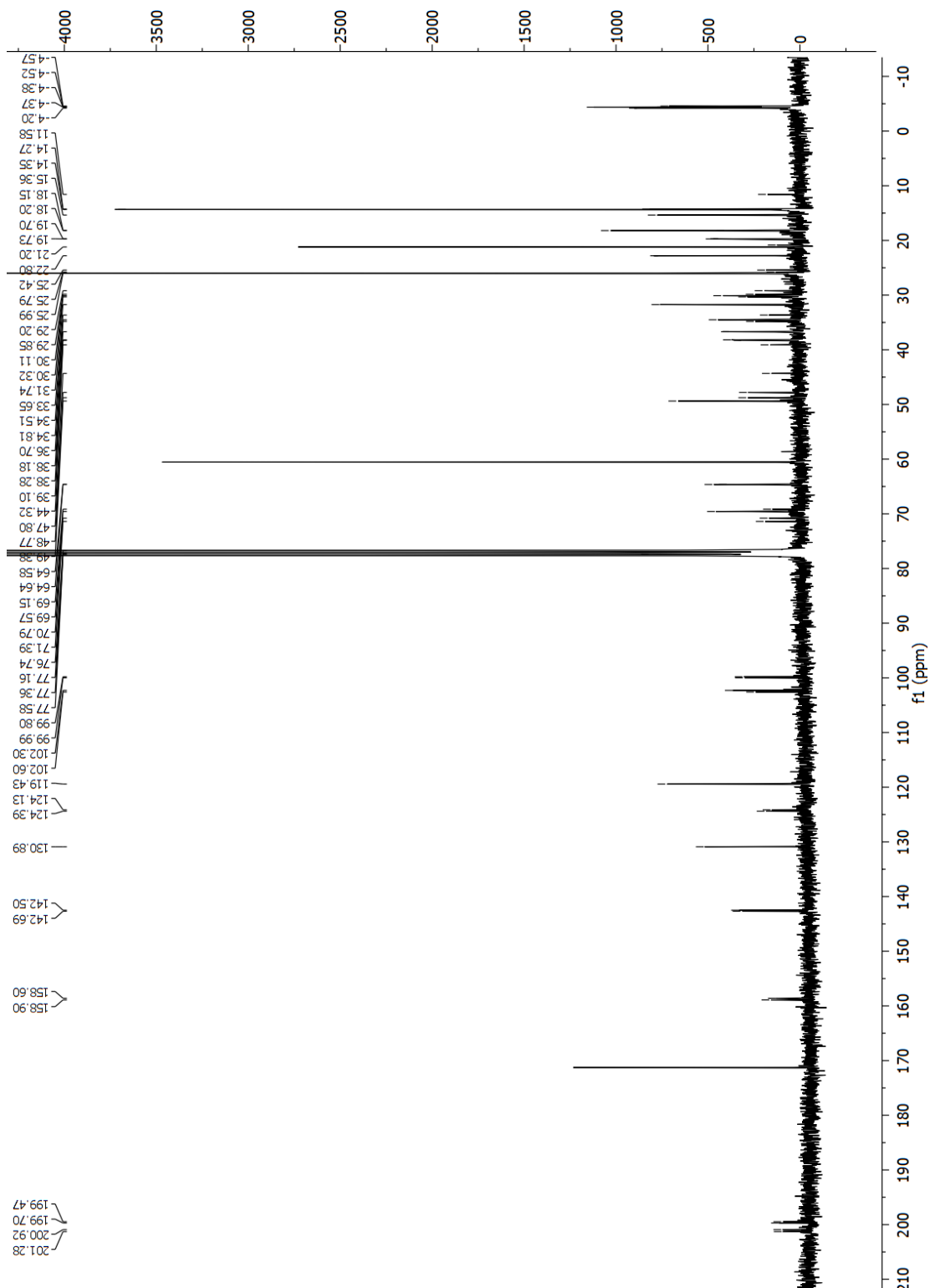


[illegible]

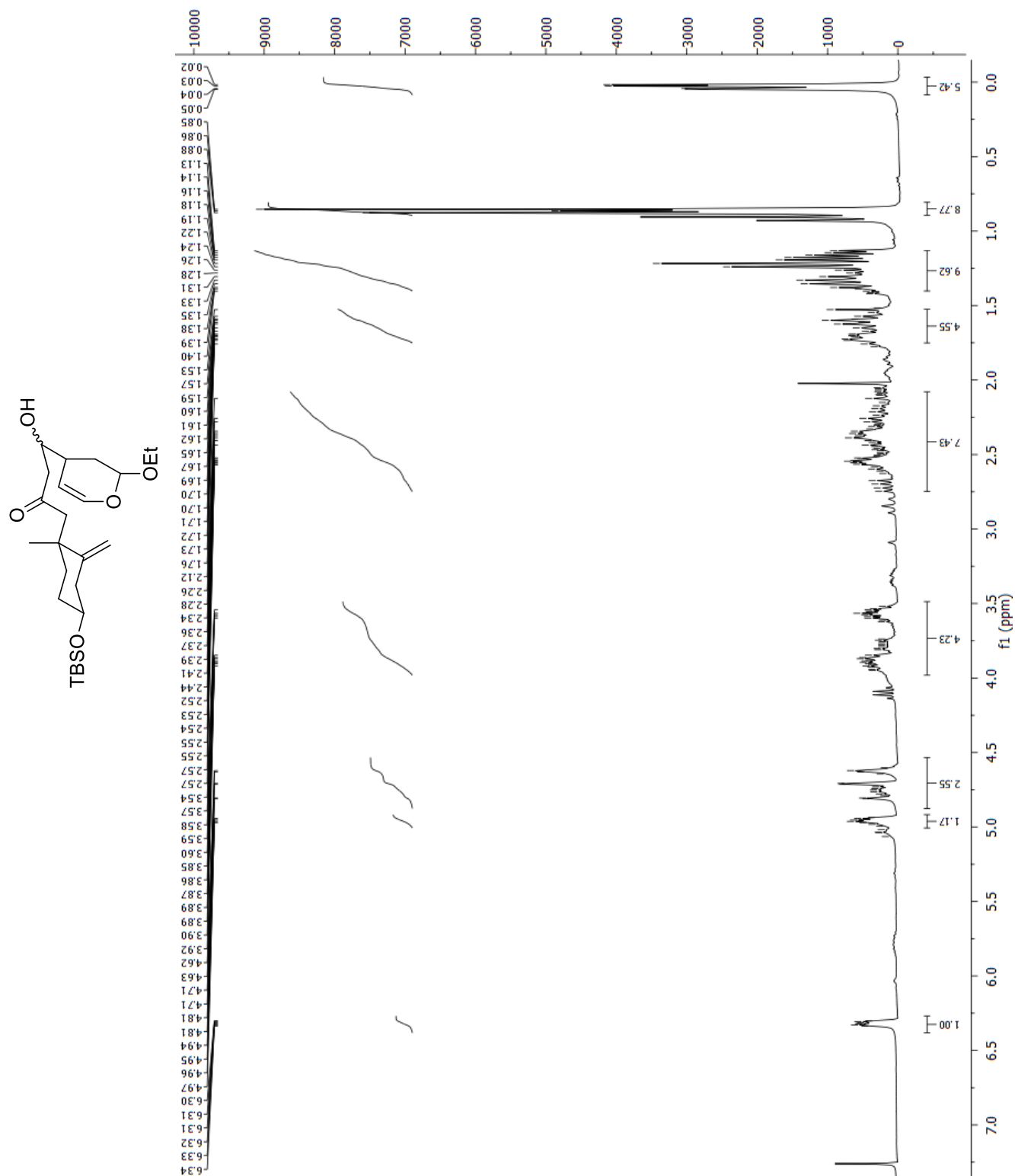
$^{13}\text{C}$  NMR of (E)-10-bromo-8-(*t*-butyldimethylsilyloxy)-1-(2-ethoxy-3,4-dihydro-2H-pyran-4-yl)-1-hydroxy-5-methylundeca-4,10-dien-3-one (**2.16**)



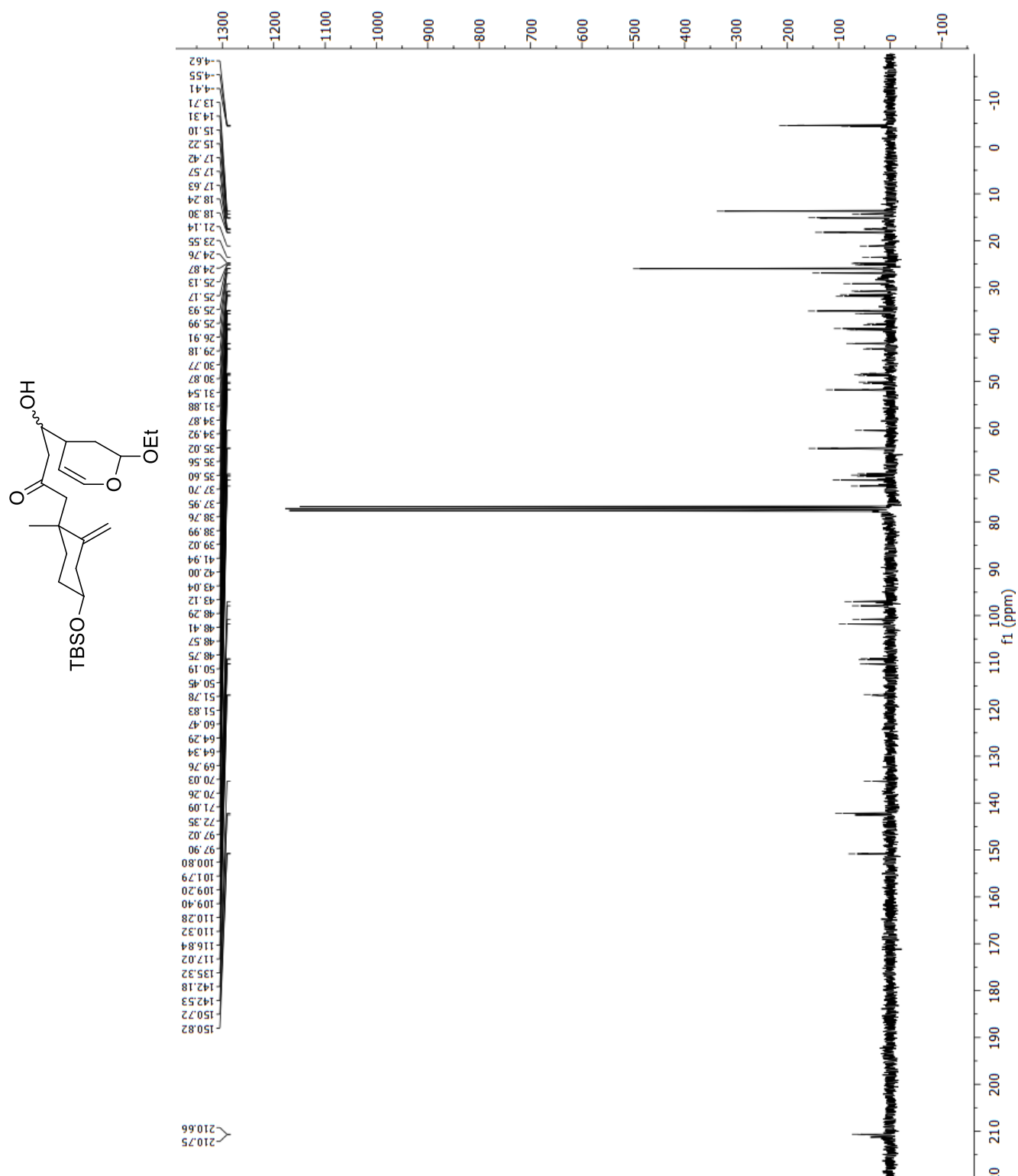
COC1=CC=C(C(=C1)C(TBSO)C(=O)C=C(C)CCC(TBSO)CC(Br)=C)C

COC1=CC=C(C(=C1)C(TBSO)C(=O)/C=C/C(C)=C)CCC(C(TBSO)C(Br)=C)C

**<sup>1</sup>H NMR** of 1-((1R,4S)-4-(*t*-butyldimethylsilyloxy)-1-methyl-2-methylenecyclohexyl)-4-(2-ethoxy-3,4-dihydro-2H-pyran-4-yl)-4-hydroxybutan-2-one (**2.28**)

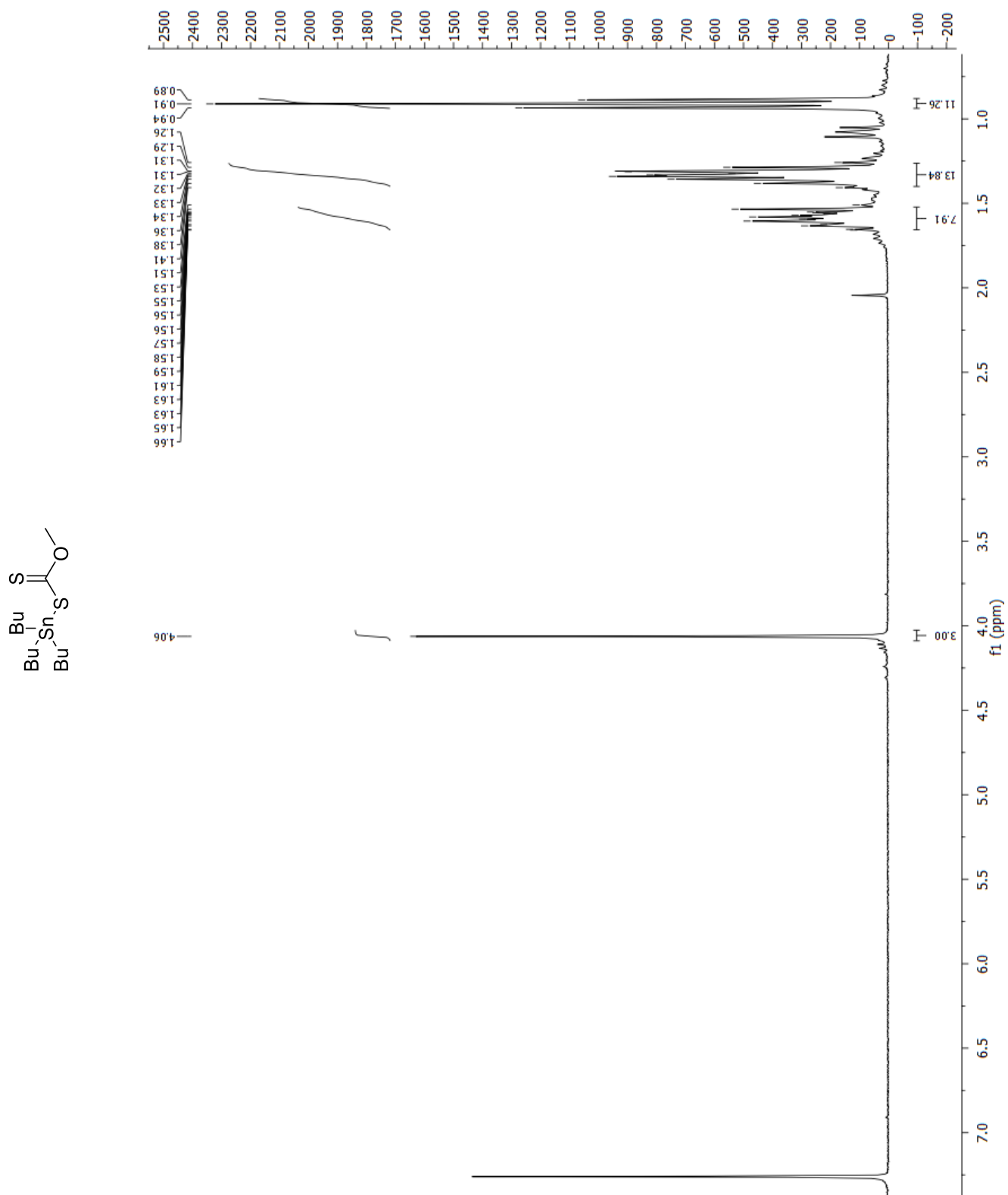


$^{13}\text{C}$  NMR of 1-((1R,4S)-4-(*t*-butyldimethylsilyloxy)-1-methyl-2-methylenecyclohexyl)-4-(2-ethoxy-3,4-dihydro-2H-pyran-4-yl)-4-hydroxybutan-2-one (**2.28**)





**$^{13}\text{C}$  NMR of *O*-methyl-*S*-tributylstannyl carbonodithioate (2.35)**



### <sup>1</sup>H NMR of inconnu 2.30

